

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ANA MANUELA ORDOÑEZ

RELAÇÃO ENTRE DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, ESTADO
NUTRICIONAL E NÍVEIS PLASMÁTICOS DE VITAMINA D EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

CURITIBA

2014

ANA MANUELA ORDOÑEZ

RELAÇÃO ENTRE DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, ESTADO
NUTRICIONAL E NÍVEIS PLASMÁTICOS DE VITAMINA D EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração: Alergia, Imunologia e Pneumologia Pediátrica (Nutrição).

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho
Co-Orientador: Prof. Dra. Regina Maria Vilela

CURITIBA

2014

Parecer

A banca examinadora, instituída pelo colegiado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Mestranda

Ana Manuela Ordoñez,

em relação ao seu trabalho de Dissertação intitulado:

“RELAÇÃO ENTRE DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, ESTADO NUTRICIONAL E VITAMINA D EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA”

é de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica, habilitando-a ao título de *Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente*, área de concentração em *Alergia, Imunologia e Pneumologia Pediátrica - Nutrição*. A obtenção do título de Mestre está condicionada as correções sugeridas pelos membros da banca examinadora e ao cumprimento integral das exigências estabelecidas nas Normas Internas deste Curso de Pós-Graduação.

Curitiba, 25 de abril de 2014.


Professor Nelson Augusto Rosário Filho
UFPR, Orientador e Presidente da Banca Examinadora.


Professora Mônica Nunes Lima
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente

Dedico este trabalho à querida Victoria (in memorian). Cruzar o meu caminho com o seu nesta jornada foi uma lição de força e de como não esmorecer frente à luta de todos os dias. Receba, onde estiver, a minha gratidão e o meu carinho.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que me ensinaram sobre o amor, o respeito e o valor da educação, dentro e fora da escola. À minha mãe, que sempre me incentivou a “voar” do ninho.

Ao meu irmão, um dos seres mais humanos e justos que conheço e que me faz querer ser uma pessoa melhor.

Ao Xande, meu companheiro de jornada, diretamente afetado pelas poucas horas de sono e momentos de crise. Obrigada por me amar em todos os momentos.

Às minhas mais que amigas: Rubia, obrigada por todo o seu apoio e por dividir comigo esta oportunidade e Talita, pelas revisões sem fim madrugada adentro. A amizade e o carinho de vocês é um pedaço valioso de felicidade.

Ao Dr. Nelson por me orientar e acreditar neste projeto. Ao Dr. Riedi por todo apoio ao longo deste trabalho. À prof. Regina pela co-orientação. Aprendi muito com vocês.

Às residentes do Ambulatório de Pneumologia Pediátrica, muito obrigada por toda a ajuda durante as consultas.

À Dra. Mônica, pela ajuda com a estatística.

À Dra. Victória, por viabilizar a parceria com o SEMPR, o que possibilitou a realização dos exames de densitometria óssea e análise da vitamina D.

Ao SEMPR, que disponibilizou a sua estrutura. À Beth que nos conseguiu um espaço na concorrida agenda. Um “muito obrigada” especial à Vanessa, que realizou os exames e me recebeu e aos pacientes, sempre muito carinhosamente.

Ao Departamento de Pediatria por aceitar o projeto deste trabalho e permitir que ele fosse realizado. Obrigada à Clara, por toda a ajuda com as questões técnicas e administrativas.

À United Medical por custear a realização dos exames bioquímicos.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pela bolsa de estudos concedida.

À todos os pais e pacientes que aceitaram participar desta pesquisa. Sou muito grata. Estamos juntos na busca de tudo que possa trazer mais tranquilidade, conforto, saúde e alegria. Sem a participação de vocês, nada disto seria possível.

“Solo le pido a Dios
Que el dolor no me sea indiferente
Que la reseca muerte no me encuentre
Vacío y solo sin haber hecho lo suficiente”
(León Gieco)

RESUMO

Introdução: A Fibrose Cística (FC) é uma doença causada por uma mutação genética que resulta na disfunção da proteína CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) alterando o transporte de íons através do canal de cloro, causando espessamento das secreções. Caracterizada por infecções respiratórias, perda progressiva da função pulmonar, insuficiência pancreática e agravos do estado nutricional, a doença é mais prevalente entre caucasianos. Decorrente do avanço no conhecimento sobre a doença nas últimas décadas e do aumento no tempo de sobrevida, surgiram novas complicações relacionadas à FC, dentre elas, a alteração de massa óssea, que está relacionada com o estado nutricional, função pulmonar e deficiência de vitamina D. **Objetivo:** avaliar a densidade mineral óssea (DMO), estado nutricional e níveis séricos de vitamina D em crianças e adolescentes com FC. **Método:** trata-se de um estudo observacional, analítico, transversal não comparado. Foram avaliadas 42 crianças e adolescentes com idade entre 5 a 15 anos, portadores de FC, atendidos no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do HC-UFPR. Todos os indivíduos foram avaliados por história clínica, antropometria, ingestão alimentar habitual de 3 dias, vitamina D sérica e submetidos a exame de absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA) para avaliação da DMO e composição corporal. O gasto energético foi obtido por calorimetria indireta. **Resultados:** a mediana de idade dos participantes foi de 9 anos e a média da proporção do consumo energético foi de 134% do gasto energético total estimado. Segundo o IMC/I 74,0% foram classificados como eutróficos. A DMO foi considerada dentro da faixa esperada para a idade em 97,0%, no entanto, 43,0% tiveram resultados de Z-score da DMO entre 0 e -2DP. Os níveis séricos de vitamina D foram insuficientes em 64,0% dos avaliados. Tiveram piores resultados de DMO aqueles colonizados por *P. aeruginosa* ($p = 0.02$), com menores valores de IMC ($p < 0.004$), área muscular do braço (AMB) ($p < 0.001$), e maior tempo de doença ($p < 0.05$). A massa magra corrigida para a idade apresentou forte correlação com a DMO ($p < 0,001$). **Conclusão:** a população avaliada neste estudo apresentou resultados da DMO dentro do esperado para a faixa etária. No entanto, parte dos avaliados tem resultados de DMO dentro da faixa de risco que exige acompanhamento regular do ganho de massa óssea. Colonização por *P. aeruginosa*, tempo de doença, menores valores de Z-score para IMC/I e AMB tiveram impacto negativo sobre a DMO. Os níveis séricos de vitamina D não estiveram relacionados com a ingestão alimentar, exposição à luz solar e DMO.

Palavras chave: Fibrose Cística, Estado Nutricional, Densidade Mineral Óssea, Vitamina D.

ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is a disease caused by a genetic mutation that results in CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator) dysfunction, causing changes in ion transport through the chloride channel, resulting in thickening of secretions. Characterized by respiratory infections, progressive loss of lung function, pancreatic insufficiency and disorders of nutritional status, the disease is more prevalent among caucasians. With the advance of knowledge about CF in the last decades, there was a considerable increase in the survival of these patients. Despite this, there are new complications related to CF, including bone mineral disease, which is related to nutritional status, lung function and vitamin D deficiency in these patients. **Aim:** to evaluate the relation between nutritional status, serum vitamin D and bone mineral density (BMD) in children and adolescents with CF. **Methods:** this is an observational cross-sectional study, analytical, not compared. 42 children and adolescents aged 5 to 15 years, treated at the outpatient clinic of pediatric pulmonology of a tertiary hospital were evaluated. All subjects were evaluated for clinical history, anthropometry, usual 3-day food intake, biochemical tests and submitted to examination by absorptiometry dual energy X-ray absorptiometry (DXA) to assess bone mineral density and body composition. Energy expenditure was obtained by indirect calorimetry. **Results:** the median age was 9 years. The mean proportion of energy intake was 134% of the estimated total energy expenditure. According to the BMI/age 74.0% were well nourished. BMD was normal for 97.0%; however, 43.0% had Z-score results between zero and -2SD for BMD. Serum levels of vitamin D were lower than recommended in 64.0%. BMD had lower results for those colonized by *P. aeruginosa* ($P = 0.02$), with longer time of disease ($p < 0.05$), lower BMI ($p < 0.004$), arm muscle area ($p < 0.001$), Z-score of lean mass corrected for age ($p < 0.01$), and Z-score of lean mass corrected for height ($p = 0.03$). **Conclusion:** BMD results were in line with expected range for age, however, a significant number has BMD results that require regular monitoring of bone mass gain. Colonization by *P. aeruginosa*, disease duration, lower values of BMI and lean mass had a negative impact on BMD. Serum vitamin D levels were not related to food intake, sunlight exposure and BMD.

Key words: Cystic Fibrosis, nutritional status, bone mineral density, vitamin D.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - FREQUÊNCIA RELATIVA (%) DE MICRORGANISMOS IDENTIFICADOS NAS CULTURAS DE SECREÇÃO DE VIAS AÉREAS SUPERIORES REALIZADAS NO ÚLTIMO ANO	49
GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE Z-SCORE DO PARÂMETRO DE AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA PESO PARA A IDADE (P/I)	52
GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE Z-SCORE DO PARÂMETRO DE AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA ESTATURA PARA A IDADE (E/I)	53
GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE Z-SCORE DO PARÂMETRO DE AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA IMC PARA A IDADE (IMC/I).....	53
GRÁFICO 5 - ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA OU NÃO DE COLONIZAÇÃO POR P. AERUGINOSA E Z-SCORE DA DMO DA COLUNA LOMBAR	58
GRÁFICO 6 - CORRELAÇÃO ENTRE O TEMPO DE DOENÇA (EM MESES) E O Z-SCORE DA DMO DA COLUNA LOMBAR	59
GRÁFICO 7 - CORRELAÇÃO ENTRE O TEMPO DE DOENÇA (EM MESES) E O Z-SCORE DA DMO DO CORPO TOTAL	59
GRÁFICO 8 - RELAÇÃO ENTRE DESNUTRIÇÃO DIAGNOSTICADA PELA ÁREA MUSCULAR DO BRAÇO (AMB) E Z-SCORE DA DMO DA COLUNA LOMBAR	60
GRÁFICO 9 - CORRELAÇÃO ENTRE O Z-SCORE DA DMO DE COLUNA LOMBAR E Z-SCORE DO IMC/IDADE	61
GRÁFICO 10 - CORRELAÇÃO ENTRE O Z-SCORE DA DMO DE CORPO TOTAL E Z-SCORE DO IMC/IDADE	61

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS INDIVÍDUOS AVALIADOS NESTE ESTUDO	47
TABELA 2 - CARACTERIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM FC APÓS COMPLETAREM O PRIMEIRO ANO DE VIDA	48
TABELA 3 – CARACTERIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS COM COLONIZAÇÃO CRÔNICA POR PSEUDOMONAS. AERUGINOSA	48
TABELA 4 - HÁBITOS DE ATIVIDADE FÍSICA E EXPOSIÇÃO À LUZ SOLAR.....	49
TABELA 5 - AVALIAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR	50
TABELA 6 - INGESTÃO ORAL DIÁRIA DE CÁLCIO E VITAMINA D	51
TABELA 7 - CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE ACORDO COM AS MEDIDAS DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL PARA A IDADE (IMC/I) E ÁREA MUSCULAR DO BRAÇO (AMB)	54
TABELA 8 - CARACTERÍSTICAS DOS INDIVÍDUOS AVALIADOS DIAGNOSTICADOS COM DESNUTRIÇÃO PELA MEDIDA DA ÁREA MUSCULAR DO BRAÇO.	54
TABELA 9 - CLASSIFICAÇÃO DO Z-SCORE DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO) AVALIADA POR ABSORCIOMETRIA POR DUPLA EMISSÃO DE RAIOS-X (DXA).....	55
TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS DE Z-SCORE DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE COLUNA LOMBAR E CORPO INTEIRO DOS INDIVÍDUOS AVALIADOS	56
TABELA 11 - VALORES DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE ACORDO COM O TIPO DE COLONIZAÇÃO POR P. AERUGINOSA.....	56
TABELA 12 - CARACTERIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS QUE APRESENTARAM VALOR DE Z-SCORE PARA DMO DE CORPO TOTAL INFERIOR A ZERO	57

LISTA DE SIGLAS

AMB	-	Área Muscular do Braço
CB	-	Circunferência do Braço
CFTR	-	Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator
CL	-	Coluna Lombar
CMO	-	Conteúdo Mineral Ósseo
CT	-	Corpo Total
DCT	-	Dobra Cutânea Tricipital
DMO	-	Densidade Mineral Óssea
DMOA	-	Densidade Mineral Óssea Aparente
DP	-	Desvio Padrão
DXA	-	Absorciometria por Dupla Emissão de Raios-X
EAR	-	Estimated Average Requirement
EN	-	Estado Nutricional
FC	-	Fibrose Cística
GET	-	Gasto Energético Total
IMC	-	Índice de Massa Corporal
IMC/I	-	Índice de Massa Corporal para a Idade
ITR	-	Tripsina Imuno Reativa
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
PTH	-	Paratormônio
UI	-	Unidade Internacional
WHO	-	World Health Organization

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 OBJETIVOS	17
1.1.1 Objetivo Principal	17
1.1.2 Objetivos Secundários	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 FIBROSE CÍSTICA	18
2.1.1 Fisiopatologia	18
2.1.2 Manifestações Clínicas	19
2.1.3 Diagnóstico e Tratamento	21
2.1.4 Colonização por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22
2.1.5 Terapia Nutricional na Fibrose Cística	22
2.2 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA	24
2.2.1 Formação e Maturação do Tecido Ósseo	24
2.2.2 Fibrose Cística, Nutrição e Densidade Mineral Óssea	26
2.2.3 Avaliação da Densidade Mineral Óssea	29
2.3 COMPOSIÇÃO CORPORAL	30
2.4 ESTADO NUTRICIONAL	31
2.4.1 Avaliação do Estado Nutricional	31
2.5 VITAMINA D	33
2.5.1 Metabolismo da Vitamina D	33
2.5.2 O Papel da Exposição à Luz Solar	34
2.5.3 Causas da Deficiência e Recomendações Alimentares	35
3 MATERIAL E MÉTODOS	37
3.1 TIPO DE ESTUDO	37
3.2. LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	37
3.3 CASUÍSTICA	37

3.3.1 Critérios de inclusão	37
3.3.2 Critérios de exclusão	37
3.3.3 População de estudo	38
3.3.4 Amostra e técnica de amostragem	38
3.4 HIPÓTESE	39
3.5 VARIÁVEIS DE ESTUDO	39
3.5.1 Variáveis dependentes	39
3.5.2 Variável independente	39
3.5.3 Demais variáveis analisadas	39
3.6 PROCEDIMENTOS	40
3.6.1 Avaliação Clínica	40
3.6.2 Avaliação Antropométrica	41
3.6.3 Avaliação Dietética	41
3.6.4 Dosagem sérica de Vitamina D	42
3.6.5 Absorciometria por Dupla Emissão de Raios-x (DXA)	43
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
3.8 ÉTICA EM PESQUISA	45
3.9 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA	45
3.10 FOMENTO PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS	45
4 RESULTADOS	46
4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	46
4.2 AVALIAÇÃO DIETÉTICA	50
4.3 NÍVEIS SÉRICOS DE CÁLCIO E VITAMINA D	51
4.4 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E COMPOSIÇÃO CORPORAL	52
4.5 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO)	55
5 DISCUSSÃO	62
6 CONCLUSÃO	70

REFERÊNCIAS.....	71
APÊNDICES	77
ANEXO	85
PRODUÇÃO ACADÊMICA – ARTIGO CIENTÍFICO	87

1 INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença hereditária, letal, de ocorrência mais comum entre a população caucasiana, rara entre asiáticos e afrodescendentes. A doença afeta de modo crônico e progressivo, principalmente o trato respiratório, pâncreas e aparelho reprodutor. Nas últimas décadas, a mediana de sobrevida em indivíduos com FC aumentou de dez anos para mais de 37 anos de idade, sendo um dos principais fatores contribuintes para esse avanço o entendimento do papel da nutrição na evolução da doença. Estudos demonstraram que, em crianças fibrocísticas, a manutenção do bom estado nutricional (EN) está associada ao melhor crescimento e desenvolvimento físico, manutenção da função pulmonar e melhor condição clínica geral. O declínio do EN aumenta a morbidade e diminui a sobrevida de indivíduos com FC (ROSÁRIO-FILHO *et al.*, 1997; HAWORTH, 2010; ENGELEN *et al.*, 2012, HAACK; NOVAES, 2012).

O número de casos de FC varia entre os diferentes países do mundo, sendo subestimado em muitos locais. Na Europa a taxa de prevalência é de aproximadamente 1:2.000 nascidos vivos (DODGE *et al.*, 2007; O'SULLIVAN; FREEDMAN, 2009), nos Estados Unidos da América pode chegar a 1:3.000 (O'SULLIVAN; FREEDMAN, 2009; HAACK; NOVAES, 2012), na América Latina varia de 1:4.000 a 1:10.000, diminuindo ainda mais entre afro americanos com prevalência de 1:15.000 à 20.000 nascidos vivos (O'SULLIVAN; FREEDMAN, 2009). No Brasil a incidência estimada é de 1:6.902 nascidos vivos. As regiões sul e sudeste têm a maior taxa encontrada que é de 1:7.576 nascidos vivos (NETO, 2008; RASKIN *et al.*, 2008). Segundo dados da Associação de Assistência à Mucoviscidose do Paraná, existem atualmente 330 casos confirmados de FC no estado do Paraná. No Brasil existem 33 centros especializados no tratamento da FC, entre os quais, três estão localizados no Paraná.

Entre as complicações decorrentes da doença, consequentes da disfunção da proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), as mais características são a perda da função pulmonar, insuficiência pancreática e desnutrição em diferentes níveis, podendo afetar o crescimento e desenvolvimento dos indivíduos (O'SULLIVAN; FREEDMAN, 2009; HAACK; NOVAES, 2012).

Muito tem-se estudado sobre a doença nas últimas décadas e os avanços obtidos contribuíram para o aumento da expectativa de vida. Assim, outras complicações ganharam destaque na evolução clínica da FC como complicações hepáticas, diabetes mellitus e a alteração de massa óssea, considerada de grande impacto, devido ao alto risco de fraturas que podem causar significativa piora da qualidade de vida (DONADIO *et al.*, 2013).

Vários são os fatores que implicam na perda da densidade mineral óssea (DMO) relacionada à FC, entre eles o uso de medicamentos, hipogonadismo, baixo nível de atividade física, diminuição da massa muscular, desnutrição, deficiência na absorção de cálcio, deficiência de vitaminas lipossolúveis, quadros de exacerbação da doença, infecção pulmonar crônica e baixa exposição à luz solar. Parece ainda que a disfunção da proteína CFTR tem papel na formação óssea desses indivíduos (DONADIO *et al.*, 2013).

Grande parte da massa óssea total do organismo é adquirida durante a fase da infância e adolescência, nesta última, o aumento da massa óssea pode representar até 45% da massa óssea total que o indivíduo terá na idade adulta (TORRES-MEJÍA *et al.*, 2009; DONADIO *et al.*, 2013). O chamado pico de massa óssea é atingido no começo da segunda década de vida e quanto maior for o conteúdo mineral adquirido até esse momento, maior será a reserva óssea na idade adulta (PACCINI; GLANER, 2008).

Resultados indicam que entre os indivíduos com FC a osteopenia pode afetar de 28 a 47% e a osteoporose de 20 a 34% (DONADIO *et al.*, 2013).

Durante a infância e adolescência, fase de importante desenvolvimento, a presença de fatores de risco deve ser monitorada e o ganho de massa óssea deve ser avaliado. A mensuração da DMO tem sido realizada em diversos estudos com uso da absorciometria por dupla emissão de raios-x (DXA), sendo sua utilização e validade confirmadas na literatura (PACCINI; GLANER, 2008; BRANDÃO *et al.*, 2009).

Este quadro justifica a avaliação e acompanhamento da DMO de crianças e adolescentes com FC, com a finalidade de proporcionar o ganho e prevenir perdas de massa óssea, o que prejudica o prognóstico da doença e a qualidade de vida destes indivíduos na vida adulta.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Principal

- a) Mensurar a DMO em crianças e adolescentes com Fibrose Cística e a sua relação com estado nutricional, composição corporal, colonização por *Pseudomonas aeruginosa*, vitamina D e tempo de diagnóstico.

1.1.2 Objetivos Secundários

- b) Avaliar o estado nutricional em crianças e adolescentes com Fibrose Cística.
- c) Determinar os níveis séricos de vitamina D e a sua relação com a ingestão alimentar, exposição à luz solar e densidade mineral óssea.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FIBROSE CÍSTICA

A Fibrose Cística (FC) é uma doença autossômica, recessiva, letal, causada por uma mutação no gene que codifica a proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator*), que se caracteriza por disfunção do pâncreas, glândulas sudoríparas, do tecido epitelial glandular do trato respiratório, reprodutor e gastrointestinal. A incidência de FC pode variar de 1:2.000 a 1:10.000 nascidos vivos entre os diferentes países. No Brasil a incidência estimada é de 1:6.902 nascidos vivos. Mais comum entre caucasianos, a FC é menos incidente entre a população negra e de asiáticos (ROSÁRIO-FILHO *et al.*, 1997; SANTOS *et al.*, 2005; DODGE *et al.*, 2007; NETO, 2008; RASKIN *et al.*, 2008).

2.1.1 Fisiopatologia

A Fibrose Cística é conhecida por ser causada por duas mutações no gene situado no cromossoma sete, que codifica a proteína CFTR, localizada na membrana apical das células epiteliais (RIORDAN *et al.*, 1989).

A mutação no gene leva ao defeito ou ausência da proteína CFTR, com consequências funcionais em diferentes níveis (TSUI *et al.*, 1985). A CFTR tem papel essencial no transporte de íons através da membrana celular e está envolvida no fluxo de cloro, sal e água. Decorrente disto, ocorre falta de transporte de cloro e os íons não são capazes de carrear água através da membrana celular para a normalização da composição das secreções, tornando-as mais viscosas. A anormalidade na função da CFTR afeta órgãos com função secretora, o que torna a FC uma doença multissistêmica (REIS; DAMACENO, 1998; BILTON, 2008; O'SULLIVAN; FREEDMAN, 2009; HAACK; NOVAES, 2012).

A mutação mais comumente encontrada resulta na perda do aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína. Essa mutação é denominada DF508; “D” significa supressão e “F”, abreviação do aminoácido fenilalanina (REIS; DAMACENO, 1998; BILTON, 2008; O'SULLIVAN; FREEDMAN, 2009; HAACK; NOVAES, 2012). A

mutação DF508 é considerada de classe II, na qual a proteína inadequadamente processada é degradada no retículo endoplasmático antes de atingir a membrana celular (RAJTEN, 2008; O'SULLIVAN; FREEDMAN, 2009). No Paraná a mutação DF508 correspondia a cerca de 40% das mutações identificadas no ano de 1997 (ROSÁRIO-FILHO *et al.*, 1997).

No pulmão, de modo característico ocorre redução da camada de líquido na superfície das vias aéreas, transporte mucociliar diminuído com consequente obstrução das vias aéreas por tampões de muco, o que leva ao ciclo de infecção e inflamação. Esse quadro resulta em dano pulmonar progressivo na maioria dos doentes, que culmina com insuficiência respiratória, principal causa de morte em FC (REIS; DAMACENO, 1998; BILTON, 2008; RAJTEN, 2008; HAWORTH, 2010).

A obstrução dos ductos pancreáticos por tampões de muco levam à insuficiência pancreática exócrina, presente em até 85% dessa população, resultando em má absorção de nutrientes. Com o aumento da sobrevida, aumentaram os relatos de casos de diabetes relacionados à FC. O envolvimento hepático é também reconhecido, sendo presente em até 20% dos fibrocísticos. Como consequência da obstrução ou desenvolvimento interrompido dos vasos deferentes pode haver infertilidade masculina (ROSÁRIO-FILHO *et al.*, 1997; REIS; DAMACENO, 1998; BILTON, 2008).

2.1.2 Manifestações Clínicas

Por ser uma doença que acomete diferentes órgãos e sistemas, a FC pode manifestar diversos sintomas clínicos. Os pacientes podem apresentar as primeiras manifestações clínicas no período neonatal ou permanecer assintomáticos durante vários anos de vida. As manifestações mais comuns são a tosse crônica, esteatorréia crônica e desnutrição (REIS; DAMACENO, 1998; BILTON, 2008; HAACK; NOVAES, 2012).

O íleo meconial é a manifestação clínica mais precoce da FC. O recém-nascido apresenta dificuldade de eliminação do mecônio, abdômen distendido e vômitos de aspecto biliares ou fecalóides. Até vinte por cento dos pacientes com FC apresentam íleo meconial ao nascimento (REIS; DAMACENO, 1998; HAACK; NOVAES, 2012).

Alguns indivíduos podem apresentar suor excessivamente salgado, com forte odor. A perda exagerada de eletrólitos pelo suor em regiões muito quentes pode causar síncope ou choque hipovolêmico (REIS; DAMACENO, 1998).

No trato respiratório, a alteração na viscosidade do muco aumenta a susceptibilidade às infecções e o comprometimento progressivo desse sistema ocorre em mais de 95% dos pacientes (BILTON, 2008; HAACK; NOVAES, 2012). A intensidade do acometimento pulmonar determina o prognóstico da doença, sendo este o aspecto mais crítico da FC (REIS; DAMACENO, 1998; HAACK; NOVAES, 2012). A manutenção do bom estado nutricional tem papel importante e baixos índices de massa corporal estão associados à piora da doença pulmonar (DORING; CONWAY, 2008; BILTON, 2008).

A insuficiência pancreática exócrina é a mais frequente manifestação clínica da FC relacionada ao trato gastrointestinal, devido a tampões de muco que prejudicam a liberação das enzimas pancreáticas de maneira eficiente no duodeno, determinando prejuízos à digestão de gorduras, proteínas e carboidratos. Na maior parte dos casos está associada à esteatorréia, presença de fezes volumosas, amareladas, gordurosas e fétidas. Como consequência da disabsorção pode haver quadro de desnutrição. Este risco é maior na presença de infecções respiratórias de repetição quando há aumento do gasto energético e do esforço respiratório. A produção ou liberação prejudicadas de enzimas pancreáticas acomete até 85% dos pacientes com FC (REIS; DAMACENO, 1998; HAACK; NOVAES, 2012).

A maioria dos pacientes com FC desenvolve doença hepática em algum nível, o que pode incluir níveis elevados de transaminases, esteatose hepática ou doenças do trato biliar. A esteatose hepática é detectada em 20 a 60% dos pacientes com FC e até 15% dos adultos apresentam cálculos biliares. Prejuízos da função hepática, podem resultar em dano à produção endógena e metabolismo da vitamina D, afetando o metabolismo do cálcio e contribuindo para o aparecimento da doença mineral óssea (HAACK; NOVAES, 2012).

Outras manifestações clínicas da doença incluem cirrose hepática e infertilidade masculina. Com o aumento do tempo de sobrevida desses pacientes, novas manifestações tem sido relatadas como litíase biliar, hipertensão portal com esplenomegalia e varizes esofágicas, doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, diabetes e alteração da massa óssea (REIS; DAMACENO, 1998; HAWORTH, 2010; HAACK; NOVAES, 2012).

2.1.3 Diagnóstico e Tratamento

O diagnóstico de FC é fortemente sugerido pela presença de uma ou mais manifestações clínicas típicas da doença, associadas à identificação de duas mutações genéticas ou confirmação pelo teste do suor (concentração de cloro maior ou igual a 60 mmol/L) (REIS; DAMACENO, 1998; HAACK; NOVAES, 2012). Também devem ser consideradas a história familiar para FC e anormalidades do transporte de íons no epitélio nasal. Em recém-nascidos, taxas elevadas de tripsina no plasma são sugestivas de obstrução pancreática, sendo este um forte indicador indireto da presença de FC. Com a implantação da triagem neonatal (no Brasil conhecida por “teste do pezinho”), passou a ser realizado o teste da tripsina imuno reativa (ITR), posteriormente confirmado por teste do suor ou pesquisa de mutação genética. Com a utilização deste método diagnóstico, a idade média ao diagnóstico pode diminuir de 1 ano para 2 meses de idade (REIS; DAMACENO, 1998; BILTON, 2008; HAACK; NOVAES, 2012). No Paraná, o teste do pezinho inclui a dosagem de ITR desde o ano de 2001 (SANTOS *et al.*, 2005).

Com o desenvolvimento de métodos que possibilitam o diagnóstico precoce, o avanço nos programas de tratamento e centros de atendimento especializados, aumentou a expectativa de vida dos pacientes com FC nascidos em países desenvolvidos. Na década de 90 a expectativa mediana de vida era de 28 anos (ROSÁRIO-FILHO *et al.*, 1997; DORING; CONWAY, 2008). Nos EUA a expectativa mediana de vida superava os 37 anos no ano de 2005, no Reino Unido o prognóstico superou os 40 anos de idade para fibrocísticos nascidos no ano de 2008 (BILTON, 2008; DORING; CONWAY, 2008; RAJTEN, 2008).

O objetivo geral do tratamento da FC é manter a função pulmonar, corrigir a disfunção pancreática e manter o bom estado nutricional. O tratamento inclui uso de antibiótico e corticoides para controle das infecções de vias aéreas, reposição diária de enzimas pancreáticas e suporte nutricional (HAACK; NOVAES, 2012).

2.1.4 Colonização por *Pseudomonas aeruginosa*

A infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), principal patógeno responsável pelo dano pulmonar nestes indivíduos, é um importante fator prognóstico. Ao longo das últimas décadas estudos têm relatado taxas de colonização que variam de 50 a 70%, em diferentes centros de tratamento (REIS; DAMACENO, 1998; BILTON, 2008; RAJTEN, 2008; HAACK & NOVAES, 2012).

Esta bactéria é mais comumente isolada no trato respiratório após os dois anos de idade, sendo precedida de colonização por *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*, principal causa de exacerbação pulmonar em crianças (BILTON, 2008). Quando a *P.aeruginosa* coloniza cronicamente o trato respiratório, a sua erradicação é rara. Culturas de orofaringe positivas para esta bactéria são fortemente sugestivas da presença do patógeno também nas vias aéreas inferiores (REIS; DAMACENO, 1998).

A incidência de *P. aeruginosa* aumenta com a idade e estima-se que 70 a 90% dos indivíduos com FC serão infectados crônicos na vida adulta. O curso dessa infecção crônica varia para cada indivíduo. Alguns o toleram por 15 anos com gradual declínio da função pulmonar, em outros, a função pulmonar piora rapidamente (REIS; DAMACENO, 1998).

As infecções bacterianas representam o gatilho da inflamação de vias aéreas na FC e são mais pronunciadas durante episódios de exacerbação. Infecções crônicas e progressivas causam importante dano estrutural ao sistema respiratório, onde o uso de corticosteróides têm mostrado efeito positivo em evitar o declínio da função pulmonar em pacientes com FC cronicamente infectados por *P. aeruginosa*. No entanto, a alta incidência de efeitos colaterais desta terapia requer cautela na sua indicação (REIS; DAMACENO, 1998; BILTON, 2008; RAJTEN, 2008).

2.1.5 Terapia Nutricional na Fibrose Cística

Do ponto de vista nutricional, o tratamento deve contemplar dieta sem restrição de nutrientes, salvo em casos especiais. Em indivíduos com FC o gasto calórico é elevado pela combinação de gasto energético basal aumentado, demanda

aumentada de energia devido ao ciclo infecção-inflamação do trato respiratório, dificuldade em manter balanço calórico positivo devido à má-absorção decorrente da insuficiência pancreática e anorexia em consequência do quadro ativo de inflamação. Estes fatores associados podem dificultar a manutenção do bom estado nutricional, que garanta o crescimento e desenvolvimento adequados desses indivíduos. A meta da terapia nutricional é promover o equilíbrio da ingestão alimentar e reduzir a má absorção, com o objetivo de manter adequado estado nutricional, quebrando o ciclo infecção-desnutrição, pois a desnutrição é reconhecida como principal fator de piora do prognóstico da doença (ADDE *et al.*, 1997; SIMON *et al.*, 2009; HAACK; NOVAES, 2012).

Admite-se que indivíduos com FC necessitam de 120 a 150% das necessidades energéticas estabelecidas pela *Recommended Dietary Allowances* (RDA) em 1989, a ingestão de carboidratos pode atingir de 40 a 55% da ingestão calórica total, a ingestão de lipídios 15 a 20% do valor total de calorias ingeridas e a ingestão de proteínas pode atingir de 20 a 35% do valor energético total da dieta, podendo atingir de 4 a 5g/kg de peso/dia (SINAASAPPEL *et al.*, 2002; INSTITUTE OF MEDICINE, 2003; INSTITUTE OF MEDICINE, 2005). Alguns indivíduos podem requerer uso de complementos nutricionais (ADDE *et al.*, 1997; REIS; DAMACENO, 1998; HAACK; NOVAES, 2012).

O estímulo do consumo de dietas sem restrição deve ser observado em relação ao teor de açúcares e gorduras, de modo a evitar complicações crônicas como alterações de glicemia, colesterol e triglicerídeos, relatadas recentemente. (RHODES *et al.*, 2010; HAACK; NOVAES, 2012).

O tratamento da insuficiência pancreática é feito com reposição de enzimas pancreáticas, disponíveis em microesferas encapsuladas com a finalidade de evitar a destruição pelo ácido gástrico, sendo liberadas no intestino, onde o pH é propício para a atividade enzimática. Entretanto, sem a capacidade neutralizante do bicarbonato pancreático, as enzimas exógenas nunca são completamente ativas na FC, porque atuam em pH subótimo. De modo geral, calcula-se a dose de 250U e 500U de lipase por quilograma de peso, respectivamente, em pequenas e grandes refeições, ajustando-se individualmente essas dosagens para que se obtenha controle clínico-laboratorial da esteatorréia e ganho adequado de peso. A insuficiência pancreática predispõe à má-absorção de vitaminas lipossolúveis e deficiências sintomáticas podem ocorrer. Sendo assim, é recomendada a suplementação de vitaminas

lipossolúveis, cálcio e de micronutrientes (REIS; DAMACENO, 1998; SINAASAPPEL *et al.*, 2002; HAACK; NOVAES, 2012).

2.2 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

2.2.1 Formação e Maturação do Tecido Ósseo

O esqueleto serve para dar sustentação ao corpo, proporcionar local para a ligação de músculos e tendões, dar abrigo à medula óssea e proteger órgãos internos. É também um reservatório de cálcio e íons fosfato, desempenhando um papel importante na homeostase desses componentes (SARAIVA; LAZARETTI-CASTRO, 2002; CONWAY *et al.*, 2007).

O tecido ósseo é formado a partir de tecido conjuntivo, sendo caracterizado pela presença de matriz óssea, osteócitos, osteoblastos e osteoclastos.

O processo de mineralização óssea tem início na vida intra-uterina e se estende por toda a infância e adolescência, até o início da vida adulta. É durante as fases da infância e adolescência que ocorre o maior crescimento e desenvolvimento do tecido ósseo, com predomínio da formação sobre a reabsorção óssea, sendo estes períodos fundamentais para aquisição de massa óssea. Na idade adulta os processos de formação e reabsorção se estabilizam, e a partir da quinta década de vida há predomínio do processo de reabsorção óssea (SARAIVA; LAZARETTI-CASTRO, 2002; CAMPOS *et al.*, 2003; SILVA *et al.*, 2004; CONWAY *et al.*, 2007; DORING; CONWAY, 2008; PACCINI; GLANER, 2008; TSE *et al.*, 2012). Quando este processo é exacerbado ou ocorre antes do período esperado, caracteriza-se um quadro patológico de distúrbio metabólico, marcado pela diminuição da DMO com deterioração da estrutura óssea (PACCINI; GLANER, 2008).

A modelação óssea é o processo pelo qual o crescimento ósseo é moldado e ocorre durante a infância e adolescência. Este processo é influenciado fortemente por fatores como nutrição, atividade física e equilíbrio hormonal. No entanto, de 60 a 70% do pico de massa óssea é regulado por fatores genéticos (CONWAY *et al.*, 2007).

A remodelação óssea é o processo no qual o tecido ósseo mais maduro é removido e substituído por tecido ósseo novo. Este processo ocorre no esqueleto

adulto e resulta na troca de um volume correspondente a 10% do esqueleto ao ano. Essa troca acontece na superfície óssea, na qual os osteoclastos removem uma quantidade de tecido ósseo mineralizado, para em seguida haver formação de osteóide na cavidade criada. Sob circunstâncias normais, a sequência temporal é que a reabsorção é seguida pela formação. No esqueleto adulto jovem, as quantidades de tecido ósseo reabsorvidas e formadas são semelhantes (CONWAY *et al.*, 2007).

Em condições fisiológicas normais, a formação e reabsorção são eventos acoplados e dependentes. Em momentos onde há predomínio de um processo sobre o outro pode haver ganho ou perda de massa óssea (SARAIVA; LAZARETTI-CASTRO, 2002; CAMPOS *et al.*, 2003; CONWAY *et al.*, 2007; DORING; CONWAY, 2008; PACCINI; GLANER, 2008).

A massa óssea pode ser mensurada tanto em termos de conteúdo mineral ósseo (CMO) expresso em gramas, quanto de DMO (razão entre o conteúdo mineral e a área total do osso), que representa a quantificação da massa óssea, expressa em g/cm^2 (PACCINI; GLANER, 2008).

O aumento da DMO é elevado durante os três primeiros anos de vida, após esse período ocorre diminuição progressiva até o início da puberdade, período no qual pode ocorrer aumento que represente 50% do aumento total da DMO. Durante a puberdade, ocorre nova elevação, que atinge o ponto máximo nos estágios III e IV do estágio puberal. O aumento, nesta fase, corresponde em média a 30% do aumento total da DMO (CAMPOS *et al.*, 2003; PACCINI; GLANER, 2008; TORRES-MEJÍA *et al.*, 2009).

Como a velocidade máxima de acúmulo mineral ósseo ocorre durante a puberdade, o atraso puberal pode resultar em deficiência mineral óssea irreversível (DORING; CONWAY, 2008; PACCINI; GLANER, 2008; TSE *et al.*, 2012).

A adolescência é uma fase de grandes transformações e compreende segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde) a idade entre os 10 anos completos e 19 anos. Nesta fase o crescimento está relacionado ao aumento da massa corporal e desenvolvimento físico, incluindo a maturação de órgãos e sistemas (nesta fase, a maioria das ações hormonais converge para o crescimento ósseo). Estas mudanças biológicas são determinadas pelo desencadeamento dos estímulos hormonais, mas as variáveis nutricionais, ambientais e sociais não deixam de exercer influência. A partir da ação dos hormônios sexuais, as transformações físicas que ocorrem durante este processo foram divididas em estágios de estágio puberal. Os índices de Tanner

são numerados de 1 a 5, considerando-se as mamas, pêlos pubianos e a genitália masculina (VITOLO, 2008c).

Quaisquer fatores que afetem a mudança da DMO ao longo da infância e adolescência podem afetar o ganho de massa óssea e aumentar o risco de fraturas na vida adulta (DORING; CONWAY, 2008; PACCINI; GLANER, 2008; TSE *et al.*, 2012). Neste sentido, maximizar o acúmulo de massa óssea durante este período e manutenção do tecido na vida adulta, possibilita minimizar as reduções de massa óssea com o avançar dos anos e contribui para a prevenção de fraturas.

2.2.2 Fibrose Cística, Nutrição e Densidade Mineral Óssea

Fatores que interferem na formação óssea dos indivíduos podem ser divididos em intrínsecos (fatores hereditários, etnia, gênero e fatores hormonais) e extrínsecos (nutrição, habitat, fatores mecânicos, doenças crônicas, tratamentos médicos). Durante a infância e adolescência, a perda de massa óssea pode ter causa primária (fatores intrínsecos), no entanto, ela é com frequência uma complicação de doenças crônicas e seus tratamentos, sendo comumente assintomática (CAMPOS *et al.*, 2003).

O aumento da expectativa de sobrevida para indivíduos com FC veio acompanhado do surgimento de novas complicações e a doença mineral óssea relacionada à FC foi descrita pela primeira vez em 1979 (CAMPOS *et al.*, 2003; CALDEIRA *et al.*, 2008).

A perda da massa óssea ligada a doenças crônicas pode ocorrer devido ao próprio mecanismo da doença, ou ainda por limitações físicas que impeçam adequada exposição à luz solar, ingestão alimentar ou absorção de nutrientes insuficientes e uso de medicamentos. Mediadores inflamatórios encontrados em elevada concentração e atividade nas doenças crônicas também tem impacto negativo na reabsorção óssea (CAMPOS *et al.*, 2003; TORRES-MEJÍA *et al.*, 2009; BRODLIE, *et al.*, 2012; HAACK & NOVAES, 2012).

Estudos têm demonstrado que a piora da função pulmonar está associada com a presença aumentada de mediadores inflamatórios, que estariam ligados à atividade aumentada dos osteoclastos e quadros de anorexia que impedem a ingestão alimentar ótima. Isto se traduz com impacto negativo das citocinas e interleucinas no

tecido ósseo, com aumento da reabsorção óssea em períodos de exacerbação pulmonar (CAMPOS *et al.*, 2003; CONWAY *et al.*, 2007; DONADIO *et al.*, 2013).

A etiologia da perda de massa óssea em FC é multifatorial, incluindo atraso puberal, baixo IMC (Índice de Massa Corporal), atividade física reduzida, perda de massa muscular, insuficiência de vitamina D e K, má absorção e excreção excessiva de cálcio no trato gastrointestinal, infecção pulmonar bacteriana com inflamação crônica associada, atividade aumentada de citocinas e tratamento com antibióticos e corticóides. Sabe-se que corticosteroides reduzem a função dos osteoblastos, diminuem a secreção de hormônios sexuais e interferem na absorção intestinal de cálcio. Tratamentos com essa classe de medicamento em pacientes com FC devem ser administrados com cautela (CAMPOS *et al.*, 2003; DORING; CONWAY, 2008;).

Pesquisas identificaram a presença do gene *CFTR* em osteoblastos, osteócitos e osteoclastos humanos, o que poderia resultar no papel negativo intrínseco da FC na DMO, independente da manutenção do bom estado nutricional e controle das infecções pulmonares (CAMPOS *et al.*, 2003; CONWAY *et al.*, 2007; CALDEIRA *et al.*, 2008; DORING; CONWAY, 2008; HAWORTH, 2010; HAACK; NOVAES, 2012; TSE *et al.*, 2012; DONADIO *et al.*, 2013).

Estudo sobre estrutura óssea conduzido em fibrocísticos em bom estado nutricional apontou que a DMO foi normal nas crianças fibrocísticas quando comparadas ao grupo controle, mas que os adolescentes com FC podem começar a mostrar sinais de doença óssea (DORING; CONWAY, 2008). De fato, baixa DMO tem sido reportada em crianças e jovens com doença pulmonar leve e estado nutricional sem alteração, dando suporte à evidência de que a baixa DMO relacionada à FC, pode ser devida a um defeito primário no metabolismo ósseo (HAWORTH, 2010).

A principal preocupação com a redução de DMO em FC é o aumento significativo do risco de fraturas. Estudos citam a maior frequência de fraturas ósseas na população de fibrocísticos, quando comparados com a população geral. Nesta população, existe maior número de fraturas de vértebras e costelas, que estão relacionadas ao rápido declínio da função pulmonar, seja pela diminuição da eficiência na eliminação do muco que se acumula nas vias aéreas ou pelo surgimento de pneumotórax. Alterações na estrutura da parede torácica devido a fratura de vértebras, resultando em deformidade ou cifose podem causar uma redução na capacidade vital forçada e um padrão de respiração menos eficiente (DORING; CONWAY, 2008). Ainda, fraturas ósseas relacionadas com alteração da massa óssea

são consideradas contraindicações para o transplante pulmonar, o que torna crucial preservar o ganho e manutenção da massa óssea nesses indivíduos, mantendo a opção de transplante aberta para o futuro (HAWORTH, 2010).

Sabe-se que a prática de atividade física é importante para aquisição da massa óssea e essencial para a manutenção da DMO durante toda a vida. Portanto, é de extrema importância incentivar a atividade física muscular supervisionada (CAMPOS *et al.*, 2003; DORING; CONWAY, 2008; PACCINI; GLANER, 2008).

O papel atribuído à nutrição relaciona-se com o melhor desenvolvimento possível do tecido ósseo e com a proteção do esqueleto contra a perda de cálcio à longo prazo. O desenvolvimento adequado da DMO para cada indivíduo está associado com a boa nutrição e alimentação contendo alimentos fontes de cálcio e vitamina D, nutrientes importantes para a manutenção da integridade mecânica e estrutural do esqueleto. A ingestão de cálcio, nutriente mais abundante no esqueleto, está relacionada com a obtenção de maior pico de massa óssea, assim como com a prevenção e tratamento da perda de massa óssea (PACCINI; GLANER, 2008).

O aumento da massa óssea é um processo que também necessita de aporte adequado de proteínas e fósforo. A proteína de alto valor biológico pode ser encontrada em alimentos de origem animal (carne, leite, ovo), fósforo está presente nos cereais e vegetais, enquanto o cálcio em sua forma mais biodisponível pode ser encontrado no leite e seus derivados (CAMPOS *et al.*, 2003; DORING; CONWAY, 2008).

Garantir o ganho de massa óssea em indivíduos com FC requer abordagem diversificada e atenção aos detalhes, recomendando-se que os esforços sejam direcionados para o início da adolescência. O cuidado deve promover atividades de ganho de massa magra, controle das infecções pulmonares, exposição racional à luz solar, manter níveis plasmáticos adequados de vitamina D e K, identificar e tratar o retardo puberal e minimizar a exposição a glicocorticoides (CALDEIRA *et al.*, 2008; DORING & CONWAY, 2008; HAWORTH, 2010).

2.2.3 Avaliação da Densidade Mineral Óssea

Para a avaliação da DMO a absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA) é considerada o método padrão ouro, sendo a sua validade e precisão confirmados por diversos estudos. Este método é também considerado rápido, preciso e de baixa exposição à radiação (CAMPOS *et al.*, 2003; PACCINI; GLANER, 2008; BRANDÃO *et al.*, 2009; HAWORTH, 2010). Embora com algumas limitações técnicas, a massa óssea é avaliada em termos de CMO e DMO, ambas medidas podem ser influenciadas pelo tamanho do osso. Sabe-se que o valor exato da DMO seria uma função em que o CMO (medido em gramas) é dividido pelo volume do osso (medido em cm^3), o que seria a DMO volumétrica. Limitações tecnológicas impõe que a DMO seja medida com base em área bidimensional projetada do osso (medida em cm^2), dessa forma, o produto é expresso como densidade regional (g/cm^2) (CAMPOS *et al.*, 2003; PACCINI; GLANER, 2008).

A interpretação do exame de DXA na população pediátrica e de adolescentes é um desafio devido às constantes mudanças no tamanho e geometria dos ossos decorrentes do processo de crescimento e desenvolvimento (CAMPOS *et al.*, 2003). Quando os indivíduos avaliados forem menores de 20 anos os sítios de avaliação da DMO e CMO devem ser a coluna lombar (L1-L4) e corpo inteiro (excluída a DMO medida na cabeça) (BRANDÃO *et al.*, 2009; HAWORTH, 2010). Deve-se sempre utilizar o Z-score, denominado como “baixa massa óssea para a idade” ou “abaixo da faixa esperada para a idade” sempre que o resultado tiver valor menor que -2DP (BRANDÃO *et al.*, 2009).

Nesta população, o diagnóstico confirmado de osteoporose requer antecedente de fratura de osso longo de membro inferior, compressão vertebral ou duas fraturas de extremidades superiores, associadas à baixa DMO para a idade (BRANDÃO *et al.*, 2009).

Não existe consenso em relação a ajustes da DMO para fatores como tamanho do osso, estadiamento puberal, maturidade esquelética e composição corporal (BRANDÃO *et al.*, 2009). A medida da massa óssea deve ser utilizada no acompanhamento de crianças com doenças crônicas e uso prolongado de medicações desmineralizantes (DORING; CONWAY, 2008).

Em indivíduos com FC, o grupo de estudos em mineralização óssea do Reino Unido indica que deve-se realizar exame de rotina de DXA entre os 8 e 10 anos de idade, podendo ser repetido a cada 5 anos se o Z-score da DMO foi maior que -1DP e o paciente permanecer clinicamente estável, com necessidade de repetição a cada dois anos se o z-score estiver entre -1 e -2DP e anualmente se o z-score for menor de -2DP (CONWAY *et al.*, 2007; HAWORTH, 2010).

A avaliação da saúde óssea também inclui medidas da concentração plasmática de vitamina D, cálcio, fósforo e paratormônio. A avaliação do estado nutricional em conjunto com medidas de altura e peso também está indicada (HAWORTH, 2010).

2.3 COMPOSIÇÃO CORPORAL

As regras de composição corporal organizam os principais componentes do organismo em cinco níveis distintos de complexidade, de tal modo que os níveis mais complexos são sucessivamente constituídos de componentes dos níveis mais simples. A DXA é um método que analisa a composição corporal em nível molecular. O nível molecular engloba cinco componentes principais: proteína, água, glicogênio, minerais ósseos e minerais celulares (não ósseos). O modelo mais importante neste nível é o bicompartimental, no qual o peso corporal é igual a soma da massa corporal de gordura com a massa livre de gordura (ou massa magra). Neste modelo o compartimento de massa magra consiste no somatório de proteína, água, glicogênio e minerais. Em situações estáveis a água corporal total corresponde à 73% da massa magra (HOFFMAN; HEMSFIELD; WAITZBERG, 2000).

A viabilidade de se utilizar esta técnica na população pediátrica foi comprovada, constatando que esta é uma tecnologia não invasiva e relativamente segura (BRUNTON; BAYLEY; ATKINSON, 1993; PACCINI; GLANER, 2008). Uma única medida de DXA permite uma estimativa válida dos três maiores componentes da composição corporal, tanto em indivíduos saudáveis, como em portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida e FC (PACCINI; GLANER, 2008). Aferir as medidas da massa magra e massa de gordura por meio da DXA, pode ser um procedimento útil na avaliação de indivíduos com condições crônicas associadas à desnutrição, nas quais o ganho ou manutenção da massa magra podem estar

comprometidos. O estudo da composição corporal busca quantificar os principais componentes da massa corporal, baseado no pressuposto de que a medida do peso é ineficiente para fornecer detalhes sobre as alterações sofridas pelos diferentes tecidos corporais (SBDENS, 2009).

2.4 ESTADO NUTRICIONAL

2.4.1 Avaliação do Estado Nutricional

O estado nutricional (EN) é o resultado entre a ingestão, a demanda e a utilização de nutrientes pelo organismo, a presença de qualquer desequilíbrio nesta relação caracteriza situação de risco nutricional. A identificação desses riscos possibilita intervir de modo adequado e auxilia na recuperação do EN (DUARTE; CASTELLANI, 2002b; KAMIMURA *et al.*, 2005).

Dada a natureza multifatorial do comprometimento do EN e o fato de não existir método padrão ouro para avaliação do EN, a OMS indica o uso de um conjunto de diferentes indicadores para essa finalidade, dentre os quais incluem-se os indicadores antropométricos e dados da ingestão alimentar (DUARTE; CASTELLANI, 2002b; KAMIMURA *et al.*, 2005).

A avaliação antropométrica é um dos instrumentos mais utilizados para a avaliação do EN de crianças e adolescentes, uma vez que as mudanças nos compartimentos corporais refletem o equilíbrio ou não da ingestão alimentar. Medidas corporais são indicativas da adequação do processo de crescimento e desenvolvimento (DUARTE; CASTELLANI, 2002b; INSTITUTE OF MEDICINE, 2005).

Os parâmetros mais utilizados para avaliação antropométrica em crianças e adolescentes são o peso (volume corporal total), estatura (indicador do crescimento linear, o déficit desse indicador sugere agravos crônicos relacionados à nutrição) e o IMC que avalia a relação entre peso e altura. O IMC pode ser corrigido para a idade (IMC/I) utilizando-se como padrão de referência as curvas de crescimento da OMS, que refletem a distribuição desses indicadores na população de referência (indivíduos saudáveis, que vivem em condições socioeconômicas, culturais e ambientais

consideradas satisfatórias). Como não existem curvas específicas para avaliar crianças e adolescentes com FC, as curvas da OMS podem ser utilizadas para essa finalidade. A medida da área muscular do braço (AMB) reflete de modo mais adequado as mudanças e magnitude do tecido muscular em crianças e adolescentes. O tecido muscular é um indicador da reserva protéica corporal dos indivíduos avaliados (DUARTE; CASTELLANI, 2002b; KAMIMURA *et al.*, 2005; VITOLO, 2008a; VITOLO, 2008b; HAACK; NOVAES, 2012).

O potencial de desenvolvimento pômdero-estatural em pacientes com FC se assemelha ao de indivíduos que não apresentam a doença, com maior chance de ser atingido se as medidas de tratamento e acompanhamento do estado nutricional forem iniciadas o mais precocemente possível (ADDE *et al.*, 1997).

A desnutrição em crianças e adolescentes com FC está diretamente relacionada ao agravo da função pulmonar e progressão da doença. Os fatores que contribuem para a perpetuação desse quadro estão relacionados ao aumento da demanda nutricional, redução da ingestão alimentar e perdas decorrentes da má absorção, que por sua vez decorrem da deterioração da função pulmonar, anorexia, insuficiência pancreática, elevada atividade inflamatória e complicações gastrintestinais (ADDE *et al.*, 1997; SIMON *et al.*, 2009).

A alimentação é um dos principais fatores determinantes do estado de saúde ou doença de um indivíduo. A nutrição é essencial na conservação da saúde e na prevenção ou tratamento de doenças e a análise do consumo alimentar, indispensável para se estimar a quantidade de energia e nutrientes ingeridos e investigar a relação entre dieta e estado nutricional. Com esse estudo é possível elaborar intervenções nutricionais bem como monitorar a efetividade dessas ações (VITOLO, 2008b; LOURENÇO *et al.*, 2011).

A avaliação da ingestão alimentar é peça importante para o diagnóstico nutricional, podendo ainda, indicar informações a respeito da disponibilidade de alimentos, condições socioeconômicas e perfil alimentar pontual do indivíduo avaliado (VITOLO, 2008b; LOURENÇO *et al.*, 2011).

O inquérito alimentar, utilizado para quantificar o consumo alimentar de indivíduos durante determinado período de tempo, representa o primeiro passo na identificação de excessos ou carências nutricionais. Pode fornecer informações qualitativas e quantitativas referentes à ingestão alimentar, possibilitando relacionar a dieta habitual com outros achados da avaliação do EN. Cada método de inquérito

alimentar apresenta vantagens (método simples e de baixo custo) e desvantagens (dependência de memória, sub ou superestimação das quantidades de alimento consumidas). Com o principal objetivo de conhecer a quantidade de calorias, macronutrientes (proteínas, carboidratos, lipídios) e micronutrientes (vitaminas e minerais) ingeridas pelo indivíduo avaliado, a análise pode ser feita utilizando-se programas de avaliação nutricional, cuja base são tabelas de composição de alimentos (DUARTE; CASTELLANI, 2002a).

2.5 VITAMINA D

2.5.1 Metabolismo da Vitamina D

A vitamina D tem papel essencial no metabolismo ósseo. A sua forma ativa, 1,25 di-hidroxivitamina D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] tem papel importante na mineralização óssea por meio do aumento da absorção de cálcio e fósforo no intestino, e induzindo a maturação de osteoclastos (SILVA *et al.*, 2008; TSE *et al.*, 2012).

As duas principais formas de vitamina D são o ergocalciferol (vitamina D₂), produzido comercialmente a partir do esteróide ergosterol encontrado em vegetais e leveduras por meio de irradiação com luz ultravioleta e o colecalciferol (vitamina D₃), derivado da exposição à luz solar, durante a qual o seu precursor, o 7-deidrocolesterol é convertido em vitamina D₃ em um processo termo-dependente. Ainda, a vitamina D pode ser obtida em menor quantidade de fontes alimentares como óleos de peixe, ovos, laticínios e alimentos fortificados. A exposição solar excessiva degrada a vitamina D₃ em produtos inativos, mecanismo que inibe o quadro de intoxicação proveniente de excessiva exposição à luz solar (HOLICK, 2007; DORING & CONWAY, 2008; SILVA *et al.*, 2008).

A absorção da vitamina D é dependente de sais biliares e do sistema linfático. Após ser sintetizada na pele ou absorvida dos alimentos, ela é transportada até o fígado, onde é hidroxilada à forma 25-hidroxivitamina D [$25(\text{OH})\text{D}$], principal forma circulante dessa vitamina, que tem meia-vida de duas a três semanas. O nível sérico de [$25(\text{OH})\text{D}$] tem estreita correlação negativa com os quadros de osteomalácia e raquitismo, e correlação positiva com a produção cutânea ou ingestão alimentar de

vitamina D, sendo bom indicador do nível de reserva corporal dessa vitamina no organismo. Nos rins a forma [25(OH)D] sofre nova hidroxilação, sendo convertida na forma ativa do metabólito, a 1,25 di-hidroxivitamina D [1,25(OH)₂D]. Apesar de ser a forma ativa, os níveis séricos de [1,25(OH)₂D] não refletem estimativa do estoque corporal de vitamina D, uma vez que podem estar normais na osteomalácia leve ou moderada, em decorrência do hiperparatireoidismo secundário que acompanha esta condição. Além disso, a [1,25(OH)₂D] tem meia-vida de seis a oito horas e sua produção local não pode ser estimada pelos níveis circulantes (CONWAY, *et al.*, 2007; HOLICK, 2007; SILVA *et al.*, 2008; TANGPRICHA, 2012).

A síntese de [1,25(OH)₂D] é estimulada pelo PTH, hipocalcemia e hipofosfatemia. O efeito fisiológico da [1,25(OH)₂D] é manter níveis normais de cálcio e fósforo no plasma, com aumento da absorção intestinal desses minerais, mas também estimulando a atividade osteoclástica. Baixos níveis de [1,25(OH)₂D] fazem aumentar a produção de PTH, o que resulta em aumento da remodelação e perda de massa óssea (HOLICK, 2007; CONWAY *et al.*, 2007).

A deficiência grave e prolongada de vitamina D resulta em osteomalácia em adultos e raquitismo em crianças, condições caracterizadas por mineralização óssea deficiente. Mais comumente, a insuficiência resulta em hiperparatireoidismo secundário e aumento da perda de massa óssea (CONWAY *et al.*, 2007).

A vitamina D é essencial para a absorção do cálcio no trato gastrointestinal. Níveis insuficientes dessa vitamina estão associados com aumento compensatório do PTH, o que poderia levar à reabsorção óssea e redução da DMO (HOLICK, 2007; SILVA *et al.*, 2008; TANGPRICHA, 2012; TSE *et al.*, 2012). Este nutriente também exerce papel na melhora do sistema inato de imunidade (HOLICK, 2007; HAWORTH, 2010) e tem sido apontado como preditor de uma variedade de doenças na vida adulta (HOLICK, 2007; TANGPRICHA, 2012; TSE *et al.*, 2012).

2.5.2 O Papel da Exposição à Luz Solar

A pele tem grande capacidade de produzir vitamina D por meio da exposição à luz solar, sendo considerada adequada a exposição solar que contemple braços e

pernas, por um tempo que pode variar de 5 a 30 minutos entre as 10 horas da manhã e 15 horas da tarde, ao menos duas vezes por semana (HOLICK, 2007).

A síntese de vitamina D é proporcional a área exposta à luz solar e sofre influência de fatores ambientais, como latitude, estação do ano, hora do dia, quantidade de nuvens ou camada de ozônio, e de fatores relacionados ao próprio indivíduo e aos seus hábitos e costumes. Tipo de pele, uso de protetor solar, idade e uso de roupas que cubram grande parte do corpo são fatores que influenciam a síntese cutânea dessa vitamina. Atualmente, grande parte dos habitantes de centros urbanos desenvolvidos não se expõe à quantidade suficiente de luz solar para satisfazer as necessidades biológicas de vitamina D (SILVA *et al.*, 2008).

2.5.3 Causas da Deficiência e Recomendações Alimentares

A insuficiência de vitamina D é prevalente na população geral e entre os indivíduos com FC, por diversos fatores causais (HOLICK, 2007; HAWORTH, 2010).

Indivíduos com FC fazem parte de um grupo com alto risco para hipovitaminose D. A dificuldade em absorver vitaminas lipossolúveis devido à insuficiência pancreática, reduzida porcentagem de gordura corporal, insuficiente exposição à luz solar e redução da hidroxilação da vitamina D são alguns dos fatores contribuintes nesta população (CONWAY *et al.*, 2007; HOLICK, 2007; HAWORTH, 2010; TANGPRICHA, 2012). A absorção de vitamina D no intestino delgado parece ser consideravelmente menor entre indivíduos com FC, que ao receberem uma dose única da vitamina por via oral, apresentaram taxas de absorção inferiores a 50% em comparação ao grupo controle de indivíduos saudáveis (CONWAY *et al.*, 2007).

Consensos indicam que níveis ótimos de vitamina D seriam aqueles superiores a 30ng/mL. Isto porque abaixo desse limiar, ocorreria aumento nos níveis de PTH (CONWAY *et al.*, 2007; HOLICK, 2007; HAWORTH, 2010; BRODLIE *et al.*, 2012; TANGPRICHA, 2012, TSE *et al.*, 2012). Não é estabelecido na literatura qual seria o nível máximo tolerado de concentração sérica. No entanto, o Consenso de FC recomenda que os níveis de [25(OH)D] não ultrapassem os 100ng/mL (TANGPRICHA, 2012). A ingestão de doses de vitamina D que ultrapassem as 50.000 UI/dia podem elevar os níveis de [25(OH)D] para mais de 150ng/mL e estão associadas com hipercalcemia e hiperfosfatemia (HOLICK, 2007).

A alimentação habitual diária é uma fonte limitada deste nutriente e tampouco a atividade física está associada diretamente ao aumento nos níveis plasmáticos. A atividade física pode ser um fator que promova a exposição à luz solar, o que por sua vez aumentaria os níveis plasmáticos de vitamina D (TSE *et al.*, 2012).

A recomendação de consumo diário de vitamina D para a população saudável é de 600UI para indivíduos de 4 a 18 anos (INSTITUTE OF MEDICINE, 2011). No entanto, em indivíduos fibrocísticos, com conhecida dificuldade para absorção de vitaminas lipossolúveis essas recomendações podem duplicar ou triplicar (HOLICK, 2007; TANGPRICHA, 2012). O *Institute of Medicine* e a *The Endocrine Society* recomendam ingestão diária de 1500-2000 UI/dia de VD para indivíduos até 18 anos, podendo chegar a 4000 UI em casos de disabsorção mais grave (TANGPRICHA, 2012). Quando é necessária a reposição diária de vitamina D, para crianças de 1 a 10 anos, a dose inicial recomendada é de 800-1000UI/dia, podendo ser aumentada para 1600-3000UI, atingindo o valor máximo de 4000UI/dia. Em indivíduos maiores de 10 anos a dose inicial recomendada no tratamento da deficiência é de 800-2000UI, podendo ser aumentada para 1600-6000UI, atingindo no máximo 10000UI. O Consenso de FC não estabelece diferença entre ingerir as doses de suplementação diária ou semanalmente (TANGPRICHA, 2012).

Quanto ao tipo de vitamina D utilizada na suplementação, o uso do colecalciferol (D₃) parece ser mais efetivo no aumento dos níveis séricos de [25(OH)D] em relação ao ergocalciferol (D₂). A diferença pode estar no fato de que a forma D₃ tem produção endógena no organismo e os componentes do suplemento poderiam ter maior biodisponibilidade (TANGPRICHA, 2012).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, analítico, transversal não comparado, com coleta ambispectiva de dados.

3.2. LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Este estudo foi realizado no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR). A coleta de dados foi realizada no período de Outubro de 2012 à Março de 2013.

3.3 CASUÍSTICA

3.3.1 Critérios de inclusão

- I. Pacientes com diagnóstico de Fibrose Cística, com idade entre 5 e 15 anos, em acompanhamento regular no ambulatório de Pneumologia Pediátrica do HC – UFPR;
- II. Pacientes cujos responsáveis concordaram com a participação e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, após esclarecimento dos procedimentos e finalidades da pesquisa.

3.3.2 Critérios de exclusão

- I. Paciente com diagnóstico anterior de doença osteometabólica;
- II. Paciente com indicação ou submetido a transplante pulmonar;

- III. Paciente com fratura óssea que impeça a realização do exame de absorciometria por dupla emissão de raios-x (DXA);
- IV. Recusa em participar do estudo;
- V. Dificuldade de contato para convite à participação;
- VI. Falta às consultas regulares.

3.3.3 População de estudo

Segundo a Associação de Assistência à Mucoviscidose do Paraná atualmente existem 330 casos confirmados de FC no estado do Paraná. O ambulatório de Pneumologia Pediátrica do HC-UFPR é um dos três centros especializados no atendimento de FC no Paraná. São acompanhados no ambulatório 134 crianças e adolescentes, entre os quais 68 se encaixam dentro dos critérios de inclusão deste estudo.

3.3.4 Amostra e técnica de amostragem

Foram incluídos neste estudo 42 indivíduos utilizando-se amostragem por conveniência, não foi calculado o tamanho da amostra. Posteriormente foi calculado o poder do teste (valor de beta) com resultado de 0,7 (30% de chance de erro beta).

Os participantes foram selecionados de acordo com a agenda de consultas. Todos aqueles com idade entre 5 e 15 anos com consulta agendada durante o período de coleta dos dados, com dados cadastrais atualizados que permitissem contato telefônico foram convidados a participar do estudo. Um indivíduo não aceitou participar do estudo. Os demais não foram incluídos no estudo por falta de sucesso no contato telefônico ou por não comparecimento no dia agendado para a consulta de rotina e avaliação.

A dificuldade em selecionar indivíduos saudáveis, pareados para sexo, idade e estágio puberal, que concordassem em realizar os procedimentos de análise da densidade mineral óssea e coleta de sangue para exames bioquímicos determinou a ausência de grupo controle.

3.4 HIPÓTESE

Considerando-se a natureza associativa da hipótese dos estudos transversais, a variável Fibrose Cística foi posicionada como variável independente e o estado nutricional e DMO como variáveis dependentes. As hipóteses de nulidade e alternativa foram assim construídas:

H₀: como hipótese de nulidade considerou-se que, em crianças e adolescentes com FC, a doença não determina alterações do estado nutricional e DMO.

H₁: como hipótese alternativa considerou-se que, em crianças e adolescentes com FC, a doença determina alterações do estado nutricional e DMO.

3.5 VARIÁVEIS DE ESTUDO

3.5.1 Variáveis dependentes

Quando da aplicação de medidas de associação, DMO, estado nutricional, e vitamina D foram utilizadas como variáveis dependentes.

3.5.2 Variável independente

A Fibrose Cística foi a variável independente deste estudo.

3.5.3 Demais variáveis analisadas

Dados de identificação do paciente, condições socioeconômicas, história clínica, antropometria, hábitos alimentares, hábitos de vida, avaliação bioquímica (Apêndice 1 – Ficha de Anamnese).

3.6 PROCEDIMENTOS

Foram realizadas avaliação da história clínica por meio de consulta ao prontuário e entrevista com os responsáveis, a avaliação da densidade mineral óssea foi realizada por meio de DXA, avaliação do estado nutricional foi realizada por medidas de antropometria e avaliação do consumo alimentar.

3.6.1 Avaliação Clínica

Para cada indivíduo incluído na pesquisa foi preenchida uma ficha de anamnese contendo dados de identificação do paciente, cidade de origem, etnia, data do diagnóstico da doença (data dos exames confirmando FC registrada em prontuário ou data da primeira consulta de acompanhamento após diagnóstico de FC quando a data dos exames não foi registrada em prontuário), colonização bacteriana, uso de enzimas pancreáticas, atividade física, exposição solar, maturação sexual, ingestão alimentar, dados antropométricos e vitamina D sérica (Apêndice 1 – Ficha de Anamnese).

Foi considerada baixa exposição à luz solar até 15 minutos de exposição menos de três vezes por semana e alta exposição à luz solar até 30 minutos de exposição ao menos cinco vezes por semana. Foi considerada média exposição à luz solar a exposição intermediária entre os dois grupos (MAEDA *et al.*, 2007).

Foi coletado do prontuário a data do diagnóstico da FC e a informação sobre colonização por *P. aeruginosa*, que foi identificada pela cultura de secreção de vias aéreas superiores realizada por meio do método de swab de faringe ou escarro induzido, solicitada a cada consulta. O paciente foi considerado colonizado crônico quando metade ou mais das culturas do último ano foram positivas para a bactéria. A colonização intermitente foi considerada como ao menos um resultado positivo para a bactéria durante o ano. O paciente que não apresentou nenhum resultado positivo no último ano foi considerado livre de colonização (LEE *et al.*, 2003; SOUZA, 2012).

O desenvolvimento puberal foi verificado por auto-avaliação com utilização de imagens comparativas, seguindo os critérios de Tanner. Pacientes e responsáveis forneceram as respostas (VITOLLO, 2008c).

3.6.2 Avaliação Antropométrica

Os indivíduos foram pesados em balança mecânica, marca Filizola®, regulada, com precisão de 0,1kg, conforme método estabelecido pelo Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

A estatura foi aferida utilizando-se estadiômetro, com precisão de 0,1 centímetro, conforme método estabelecido pelo Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

O IMC foi calculado utilizando-se a fórmula que divide o peso (em quilogramas) pela estatura (em metros) ao quadrado e foi classificado em relação à idade (IMC/I) conforme critério da WHO (*World Health Organization*) (WHO, 2006b).

Foi utilizado o programa WHO AntroPlus® para calcular o Z-score do índice IMC/I utilizado para as análises estatísticas (WHO, 2006a; WHO, 2006b).

A medida da circunferência do braço (CB) foi realizada utilizando-se fita métrica inelástica, com precisão de 0,1 centímetros, conforme método estabelecido por Frisancho (1974).

Foi avaliada a dobra cutânea tricipital (DCT), utilizando-se plicômetro, marca Cescorf®, com precisão de 0,1 milímetros, segundo método proposto por Frisancho (1974).

A Área Muscular do Braço (AMB) foi calculada utilizando as medidas de CB e DCT, seguindo a fórmula e índice de classificação propostos por Frisancho (1981).

Para crianças e adolescentes é recomendada a utilização da AMB uma vez que esta medida reflete de modo mais adequado as mudanças e magnitude do tecido muscular. O tecido muscular é um indicador da reserva protéica corporal (DUARTE; CASTELLANI, 2002b; ANTONIO *et al.*, 2003; KAMIMURA *et al.*, 2005; SANT'ANNA *et al.*, 2009).

3.6.3 Avaliação Dietética

A ingestão alimentar foi avaliada utilizando-se informações de três recordatórios alimentares de 24 horas, em dias alternados, sendo um dia do final do semana. O cálculo dos nutrientes ingeridos foi feito com ajuda do programa de

computador Avanutri® (LOURENÇO *et al.*, 2011). Como o programa permite elencar as tabelas de composição dos alimentos, foram eleitas em ordem: tabela brasileira de composição de alimentos (TACO, 2006), tabela de composição de alimentos (PHILIPPI, 2002) e tabelas de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil (IBGE, 2011). Em caso de alimentos industrializados, na ausência de informações no banco de dados do programa, foram utilizadas as informações concedidas pelo fabricante na embalagem.

Para análise estatística foi utilizada a média aritmética dos três recordatórios (ingestão calórica, protéica, glicídica, lipídica, cálcio e vitamina D), que incluem informações de ingestão alimentar habitual e uso de suplementos nutricionais. A proporção entre ingestão calórica e necessidade energética foi calculada utilizando-se o valor de gasto energético total obtido por calorimetria indireta. Os valores obtidos foram comparados com as recomendações do Instituto Americano de Medicina. A ingestão de carboidrato foi considerada adequada quando esteve entre 40 e 55% do gasto energético total (GET), a ingestão proteica foi considerada adequada quando esteve entre 15 e 20% do GET, a ingestão lipídica foi considerada adequada quando esteve entre 20 e 35% do GET. O consumo de cálcio e vitamina D foi avaliado de acordo com os valores de referência propostos pela EAR (*Estimated average requirement*), que se refere à necessidade média estimada, representando o valor de ingestão de um nutriente estimado para cobrir as necessidades de 50% dos indivíduos saudáveis de determinada faixa etária, estado fisiológico e sexo, utilizada para avaliar a adequação da ingestão dietética de grupos populacionais (INSTITUTE OF MEDICINE, 2003, INSTITUTE OF MEDICINE, 2005).

3.6.4 Dosagem sérica de Vitamina D

A vitamina D foi avaliada em uma amostra de sangue coletada durante o período da manhã, com o paciente em jejum, no laboratório do Hospital de Clínicas da UFPR, por profissional treinado e capacitado, utilizando material descartável. Para análise do nível sérico de vitamina D o laboratório de análises clínicas do HC utiliza o ensaio LIAISON®, que realiza a determinação quantitativa da 25-hidroxivitamina D por meio da tecnologia de imunoensaio quimioluminescente. O coeficiente de variação estimado é de 20% (sensibilidade funcional).

A classificação do nível sérico de vitamina D se deu pelos parâmetros propostos pela *The Endocrine Society*: o resultado $\leq 20\text{ng/mL}$ foi considerado deficiente, resultado entre 21 e 29ng/mL foi considerado insuficiente e resultado $\geq 30\text{ng/mL}$ foi considerado suficiente (HOLICK *et al.*, 2011).

3.6.5 Absorciometria por Dupla Emissão de Raios-x (DXA)

A absorciometria por dupla emissão de raios-X (DXA), utilizada neste estudo, é considerada método padrão ouro para medidas de DMO e composição corporal. Em crianças e adolescentes com FC os dados de DMO devem ser reportados usando Z-score. Para indivíduos nesta faixa etária a DMO deve ser mensurada na coluna lombar (CL) L1-L4 e corpo total (CT), excluindo a DMO da cabeça. A DMO da CL é obtida pela média aritmética da densidade das vértebras L1 a L4 (SBDENS, 2009; HAWORTH, 2010; TSE *et al.*, 2012).

Para o componente corporal massa magra, foi calculado Z-score com correção para a altura (em centímetros) e idade (em anos). O Z-score foi calculado com base nos dados e método proposto pelo NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*), tendo como ponto de corte de anormalidade o valor -2 DP (KELLY; WILSON; HEYMSFIELD, 2009).

Os exames de DXA feitos em todos os indivíduos incluídos neste estudo foram realizados no Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná (SEMPR) da UFPR. Para este procedimento foi utilizado aparelho da marca GE®, modelo Lunar Prodigy Advance DPX. O exame foi realizado por técnico especializado e treinado. As imagens e resultados do exame passaram por análise de um profissional médico do SEMPR.

Os resultados da DMO foram expressos em g/cm^2 e Z-score. A classificação do Z-score da DMO foi dada da seguinte maneira: para DMO com Z-score menor que -2 DP utilizou-se a terminologia “abaixo da faixa esperada para a idade”. Resultados de DMO com Z-score acima de -2 DP foram classificados como “dentro da faixa esperada para a idade” (SBDENS, 2009).

Ainda, foi realizada uma subclassificação da DMO dos indivíduos avaliados de acordo com os critérios de acompanhamento do ganho de DMO propostos pelo *UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group* em que: exames com resultados do Z-score da DMO maiores que -1DP devem ser repetidos a cada 5 anos,

entre -1 e -2DP a cada 2 anos e se o z-score for menor de -2DP o exame deve ser repetido anualmente (CONWAY *et al.*, 2007; HAWORTH, 2010).

Para coluna lombar a DMO é expressa com base na área do osso (em g/cm²). Pode ocorrer que a medida sofra efeito do tamanho do osso (HAWORTH, 2010). Para diminuir este efeito, foi feita uma correção na medida da DMO da CL, chamada DMO aparente (DMOA), expressa em g/cm³, através da seguinte fórmula: (CVIJETIC; KORSIC, 2004; SANTIAGO *et al.*, 2008)

$$DMOA = DMO \div \sqrt{\text{área}}$$

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas dos dados foram realizadas utilizando os programas IBM SPSS® versão 21 e o programa Statistica®.

O teste de normalidade foi realizado por meio do Teste de Shapiro-Wilk ($p > 0,05$).

Para análise dos dados com distribuição normal foram utilizados testes estatísticos paramétricos e os resultados apresentados por meio de média e desvio-padrão (média \pm DP). Os dados de distribuição assimétrica foram analisados por meio de testes estatísticos não paramétricos e apresentados na forma de mediana (valor mínimo – valor máximo).

A diferença entre grupos foi verificada utilizando-se o teste ANOVA (três grupos, distribuição normal) com teste *post-hoc* de Tukey e o teste de Kruskal-Wallis (três grupos, distribuição assimétrica).

As análises de correlação foram feitas utilizando o teste de correlação de Pearson para dados de distribuição normal e teste de correlação de Spearman para dados de distribuição assimétrica.

A associação entre variáveis qualitativas foi verificada utilizando-se o teste de Qui-Quadrado de Pearson.

Para estudo de comportamento associativo, quando a variável independente foi de distribuição categórica, foi utilizado modelo de regressão logística univariada, com resultados apresentados em gráficos de curva de probabilidade.

Os testes foram calculados com nível de confiança de 95%, sendo os resultados considerados estatisticamente significativos quando o valor de p foi inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

3.8 ÉTICA EM PESQUISA

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR, com registro: 2506.113/2011-05. O termo de aprovação do CEP e o TCLE se encontram em anexo (Anexo 1 e Apêndice 2, respectivamente).

3.9 MONITORIZAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada considerando as medidas de proteção, minimização de riscos, confidencialidade, responsabilidade do pesquisador e da instituição, de acordo com o compromisso firmado com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC da UFPR na ocasião da submissão do projeto.

3.10 FOMENTO PARA A PESQUISA, PROFISSIONAIS E SERVIÇOS

A pesquisadora recebeu bolsa de estudo concedida pelo CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico). Para análise dos exames bioquímicos, que foram realizados em parceria com a Unidade de Apoio ao Diagnóstico do HC-UFPR, a pesquisa recebeu fomento do laboratório *United Medical*. Os exames de DXA foram realizados em parceria com o Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná (SEMPR), sem custos adicionais para a pesquisa.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

Neste estudo foram avaliadas 42 crianças e adolescentes com FC, com idade entre cinco e quinze anos, a mediana de idade foi de nove anos (valor mínimo de 5,4 e máximo de 15 anos). A maioria foi de indivíduos do sexo masculino (61,9%) e etnia caucasiana (90,5%). A minoria dos avaliados reside na cidade de Curitiba ou região metropolitana (26,2%) (TABELA 1).

O diagnóstico de FC foi confirmado antes do primeiro ano de vida em 81,0% dos avaliados (TABELA 1). O tempo médio de diagnóstico de doença foi de $100,2 \pm 27,7$ meses. As características dos indivíduos avaliados cujo diagnóstico da doença foi confirmado após um ano de idade estão reunidas na Tabela 2.

Quanto à colonização por *P. aeruginosa*, 45,2% apresentaram algum grau de colonização, entre os quais 30,9% foram colonizados de forma intermitente e 14,3% de forma crônica. As espécies de bactérias mais encontradas foram *Staphylococcus aureus* (presente em ao menos uma cultura em 81,0% dos avaliados), seguida de *Haemophilus influenzae* (presente em ao menos uma cultura em 78,6%), resultados que podem ser observados na Tabela 1 e Gráfico 1.

As características clínicas dos indivíduos que foram classificados como colonizados crônicos por *P. aeruginosa* podem ser visualizadas na Tabela 3, não foram realizados testes estatísticos de associação ou relação devido ao número reduzido de indivíduos nesse grupo (n=6).

O uso de enzimas pancreáticas foi relatado por 81,0% dos participantes. A classificação do estadiu puberal detectou que 29,4% tiveram grau 1 e 23,5% grau 3 de maturação sexual (TABELA 1). Houve correlação entre a idade e o índice de Tanner ($r = 0,83$).

A mutação genética (n = 24) mais frequente foi a DF508 (66,5%) sendo 41,6% em homozigose e 25,0% heterozigose. A segunda mutação mais frequente foi a G542X (29,3%) e nos demais (4,2%) foi detectada a mutação N1303K em pelo menos um dos alelos.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS INDIVÍDUOS AVALIADOS NESTE ESTUDO

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS	FREQUÊNCIA n (%)
Sexo	
Masculino	26 (61,9)
Feminino	16 (38,1)
Idade	
5 a 10 anos	25 (59,5)
10,1 a 15 anos	17 (40,5)
Etnia	
Caucasiana	38 (90,5)
Afro descendente	04 (9,5)
Cidade de origem	
Curitiba	05 (12,0)
Região Metropolitana de Curitiba	06 (14,2)
Outras	31 (73,8)
Idade ao diagnóstico	
≤ 1 ano de idade	35 (83,3)
> 1 ano de idade	07 (16,7)
Colonização por <i>P. Aeruginosa</i>	
Livre de colonização	23 (54,8)
Colonização intermitente	13 (30,9)
Colonização crônica	06 (14,3)
Insuficiência pancreática	
Sim	34 (81,0)
Não	08 (19,0)
Estadio Puberal (Tanner)	
Grau 1	05 (29,4)
Grau 2	03 (17,6)
Grau 3	04 (23,5)
Grau 4	02 (11,8)
Grau 5	03 (17,6)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n = 42. Para a variável Grau de maturação sexual, avaliado apenas em indivíduos maiores de 10 anos de idade, n = 17.

TABELA 2 - CARACTERIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS DIAGNOSTICADOS COM FC APÓS COMPLETAREM O PRIMEIRO ANO DE VIDA

	IDADE (anos)	IDADE AO DIAGNÓSTICO	COLONIZAÇÃO POR <i>P. AERUGINOSA</i>	USO DE ENZIMAS PANCREÁTICAS	IMC/I Classificação	AMB Classificação	VITAMINA D (ng/mL)	DMO CL Z-score	DMO CT Z-score
1	14,2	2 anos	Crônica	Sim	Baixo peso	D grave	16,3	-4,3	-2,6
2	13,4	6 anos	Livre	Não	Obesidade	Eutrofia	16,3	1,2	2,0
3	12,4	6 anos	Livre	Não	Obesidade	Eutrofia	20,7	-0,2	0,9
4	15,0	6 anos	Intermitente	Sim	Eutrofia	Eutrofia	13,4	-0,5	-1,1
5	14,9	6 anos	Crônica	Sim	Eutrofia	D Moderada	55,8	-0,7	0
6	13,8	11 anos	Livre	Não	Sobrepeso	Eutrofia	23,4	0,8	0,2
7	12,2	11 anos	Intermitente	Sim	Eutrofia	D moderada	28,5	-0,3	0,1

FONTE: O autor (2014)

NOTA: FC: Fibrose Cística. D grave: desnutrição grave. D moderada: desnutrição moderada. DMO: densidade mineral óssea. CL: coluna lombar. CT: corpo total.

TABELA 3 – CARACTERIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS COM COLONIZAÇÃO CRÔNICA POR *PSEUDOMONAS. AERUGINOSA*

	IDADE (anos)	IDADE AO DIAGNÓSTICO	MUTAÇÃO	% ATINGIDA DO GET	IMC/I Z-score	DIAGNÓSTICO DA AMB	DMO CL Z-score	DMO CT Z-score	VITAMINA D (ng/mL)
1	14,9	6 anos	-	120,1	-0,51	Desn moderada	-0,7	0	55,8
2	7,5	< 1 ano	DF508/X	143,8	-2,87	Desn moderada	-1,6	-0,9	39,2
3	7,7	< 1 ano	G542X/N1303K	69,3	0,33	Eutrofia	-1,2	-0,6	38,1
4	10,3	< 1 ano	DF508/DF508	100,1	1,14	Eutrofia	-0,2	0,6	23,8
5	9,4	< 1 ano	DF508/DF508	144,4	0,08	Eutrofia	-0,5	-0,9	25,1
6	14,2	2 anos	-	100,0	-2,34	Desn grave	-4,3	-2,6	16,3

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n=6. GET: Gasto Energético Total. AMB: Área Muscular do Braço. DMO:Densidade Mineral Óssea. CL: Coluna Lombar. CT: Corpo Total. Desn: Desnutrição.

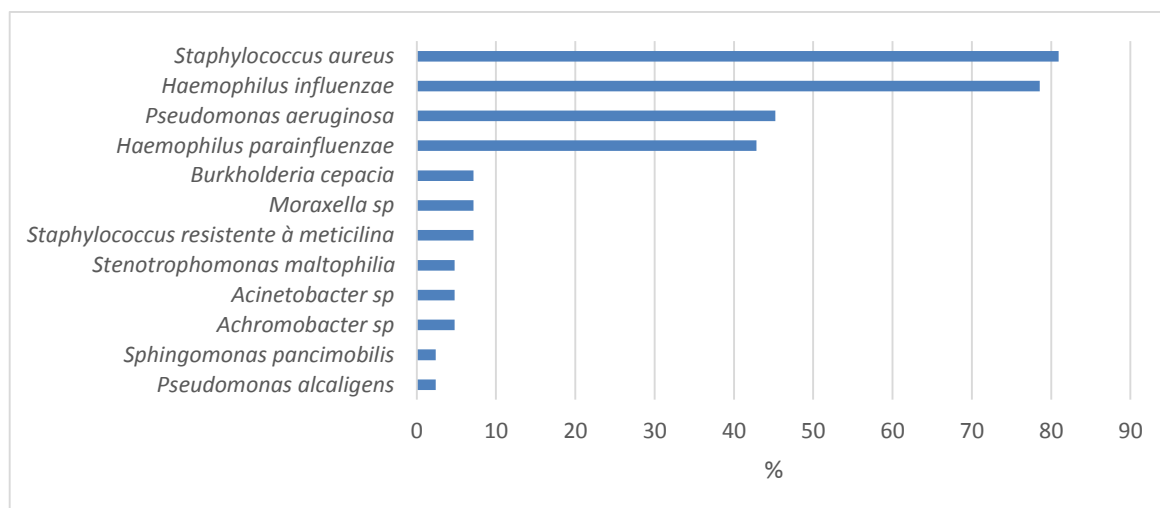


GRÁFICO 1 - FREQUÊNCIA RELATIVA (%) DE MICRORGANISMOS IDENTIFICADOS NAS CULTURAS DE SECREÇÃO DE VIAS AÉREAS SUPERIORES REALIZADAS NO ÚLTIMO ANO

FONTE: O autor (2014)

A maioria (64,3%) relatou praticar algum tipo de atividade física com frequência de três ou mais vezes durante a semana, incluindo aquelas realizadas durante o período escolar. A exposição diária à luz solar foi considerada alta para 66,7%. O uso de protetor solar foi confirmado por 14,6% dos que se expõe à luz solar (TABELA 4).

TABELA 4 - HÁBITOS DE ATIVIDADE FÍSICA E EXPOSIÇÃO À LUZ SOLAR

HÁBITO	FREQUÊNCIA n (%)
Atividade Física	
Nunca	04 (9,5)
1 vez/semana	03 (7,2)
2 vezes/semana	08 (19,0)
3 vezes ou mais/semana	27 (64,3)
Exposição à luz solar/dia	
Baixa exposição	06 (14,3)
Média exposição	08 (19,0)
Alta exposição	28 (66,7)
Uso de protetor solar	
Sim	06 (14,3)
Não	36 (85,7)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n=42

4.2 AVALIAÇÃO DIETÉTICA

Na maior parte dos indivíduos deste estudo (71,4%) observou-se um número de refeições diárias condizentes com hábitos de alimentação saudável e uso regular de algum tipo de suplemento nutricional oral (81,0%) conforme apresentado na Tabela 5.

De acordo com a média da ingestão alimentar obtida do recordatório alimentar de 3 dias, os pacientes consumiram 134,4% das necessidades energéticas diárias estimadas com base no gasto energético total ($n = 39$). A proporção de calorias provenientes de proteínas, carboidratos e lipídios estiveram dentro dos níveis de recomendação (TABELA 5). O consumo médio de proteína foi de $2,9 \pm 1,1$ gramas/kg de peso/dia.

TABELA 5 - AVALIAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR

DADOS DA INGESTÃO ALIMENTAR	FREQUÊNCIA n (%)
Número de refeições/dia	
3 refeições	02 (4,8)
4 refeições	10 (23,8)
5 refeições	20 (47,6)
6 refeições	10 (23,8)
Uso de suplemento nutricional oral	
Sim	34 (81,0)
Não	08 (19,0)
Ingestão de macronutrientes	Média \pm DP
% atingida do Gasto Energético Total*	134,4 \pm 33,2
% de kcal provenientes de proteínas	17,0 \pm 3,40
% de kcal provenientes de carboidratos	52,5 \pm 5,82
% de kcal provenientes de lipídios	31,0 \pm 4,90

FONTE: O autor (2014)

NOTA: $n = 42$. *Gasto energético total avaliado com base no gasto energético basal obtido por calorimetria indireta. kcal: quilocalorias.

A mediana da ingestão diária de cálcio (mg) foi 739,1 (168,9 a 1944,3), a ingestão de cálcio foi considerada insuficiente para 59% dos avaliados (TABELA 6) e não apresentou correlação com os valores de Z-score da DMO da coluna lombar ($r=0,87$) e do corpo total ($r=0,11$). A mediana da ingestão diária de vitamina D (mcg)

foi 28,3 (0,1 – 89,4), sendo adequada em 52% dos avaliados (TABELA 6). Os valores de ingestão diária de vitamina D não apresentaram correlação com o Z-score da DMO da coluna lombar ($r=-0,09$) e corpo total ($r=-0,03$).

TABELA 6 - INGESTÃO ORAL DIÁRIA DE CÁLCIO E VITAMINA D

NUTRIENTE	ADEQUAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR	FREQUENCIA n (%)
Cálcio	Insuficiente	25 (59,5)
	Adequada	17 (40,5)
	Excesso	-
Vitamina D	Insuficiente	08 (19,0)
	Adequada	22 (52,4)
	Excesso	12 (28,6)

FONTE: O autor (2014)

4.3 NÍVEIS SÉRICOS DE CÁLCIO E VITAMINA D

A média do cálcio sérico foi de $9,63 \pm 0,44$ mg/dL. Os níveis de cálcio estiveram dentro da normalidade para os pacientes avaliados, sem correlação com a densidade mineral óssea ($p>0,05$).

Os níveis séricos de vitamina D variaram de 13,4 a 55,8 ng/mL, com média de $28,3 \pm 7,9$ ng/mL e foram considerados suficientes para 35,7% dos avaliados ($n = 15$), insuficientes para 50,0% ($n = 21$) e deficientes para 14,3% ($n = 6$). Mais da metade dos indivíduos avaliados (64,0%) apresentaram baixos níveis séricos de vitamina D.

Não houve correlação entre os níveis séricos de vitamina D e Z-score da DMO da coluna lombar ($r = -0,20$) ou corpo total ($r = -0,06$).

Os níveis séricos de vitamina D não apresentaram associação com a mutação DF508 ($p = 0,43$), ingestão de vitamina D ($p = 0,29$), exposição à luz solar ($p = 0,06$), colonização por *P. aeruginosa* ($p = 0,24$) e tempo de doença ($p = 0,90$). Os níveis séricos de vitamina D apresentaram fraca correlação negativa com o IMC ($r = -0,40$, $p<0,05$). Não houve associação entre os níveis de vitamina D e a suficiência pancreática ($p = 0,83$).

4.4 AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA E COMPOSIÇÃO CORPORAL

A mediana do peso (kg) foi de 27,8 (18,2 – 87,7) e a média da estatura foi de $1,3 \pm 0,1$ metros. A média do Z-score do peso para a idade (P/I) foi de $-0,23 \pm 1,31$ (calculado apenas para indivíduos abaixo dos 10 anos de idade) e da estatura para a idade (E/I) foi de $-0,28 \pm 1,18$. A média do Z-score do IMC para a idade (IMC/I) foi de $-0,05 \pm 1,37$. A distribuição dos valores do Z-score dos parâmetros peso, estatura e IMC para a idade pode ser vista nos Gráficos 2, 3 e 4 respectivamente.

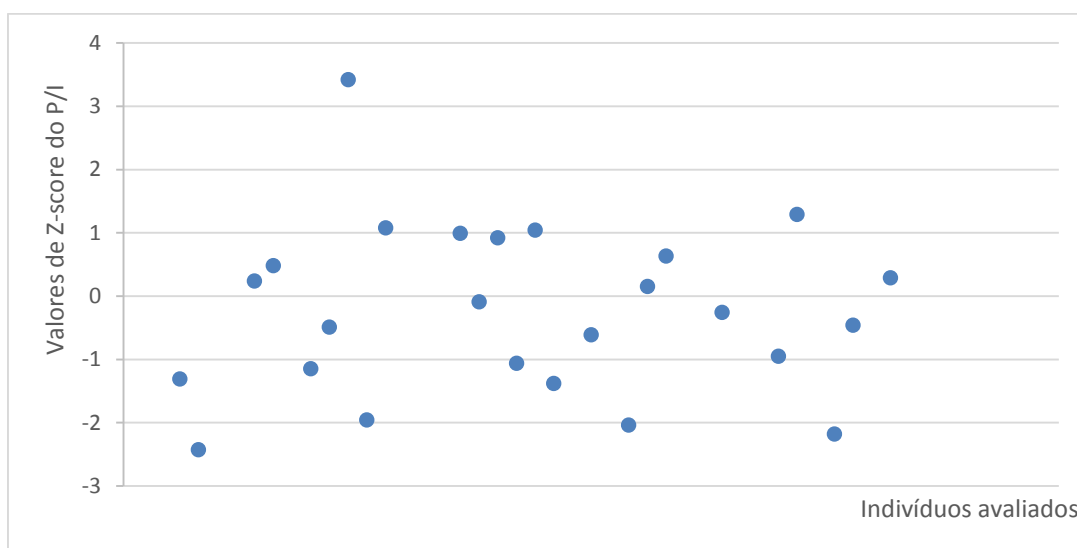


GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE Z-SCORE DO PARÂMETRO DE AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA PESO PARA A IDADE (P/I)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n = 25. Valores de Z-score calculados com uso do programa WHO AntroPlus®

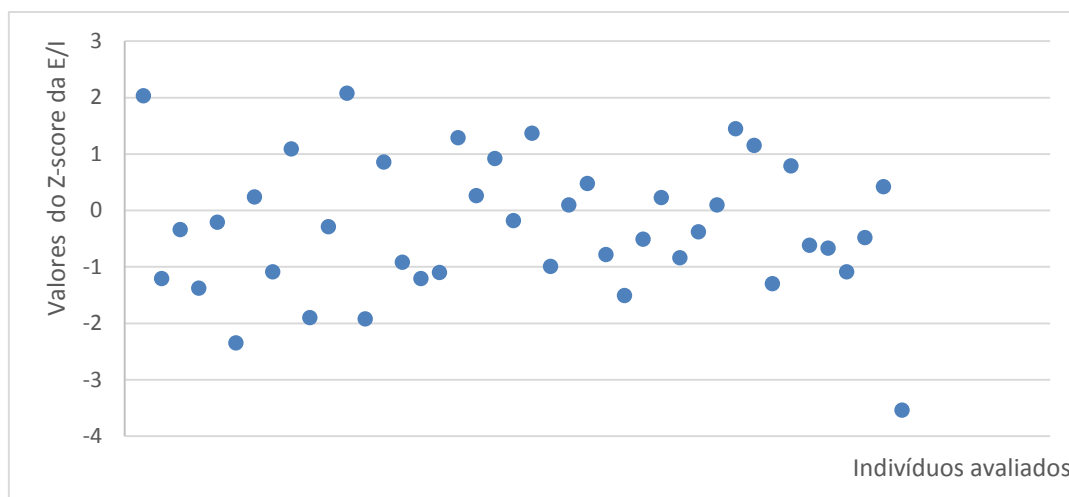


GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE Z-SCORE DO PARÂMETRO DE AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA ESTATURA PARA A IDADE (E/I)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n = 42. Valores de Z-score calculados com uso do programa WHO AntroPlus®

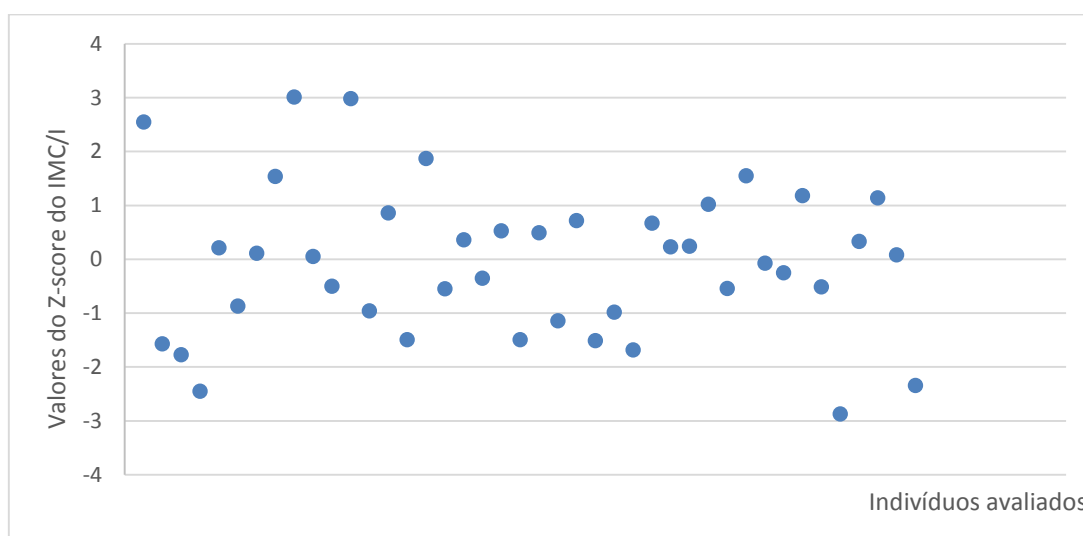


GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE Z-SCORE DO PARÂMETRO DE AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA IMC PARA A IDADE (IMC/I)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n = 42. Valores de Z-score calculados com uso do programa WHO AntroPlus®

Setenta por cento dos pacientes apresentaram IMC adequado para a idade, 19,0% apresentaram sobrepeso ou obesidade e 7,1% baixo IMC para a idade (TABELA 7). Indivíduos colonizados por *P. aeruginosa* (crônicos ou intermitentes) não apresentaram menores valores de Z-score do IMC/I ($p = 0,21$). A medida da área

muscular do braço (AMB) teve forte correlação com a massa magra corporal ($r = 0,76$) e indicou diminuição da massa magra em 35,0% dos avaliados (TABELA 7).

TABELA 7 - CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE ACORDO COM AS MEDIDAS DO ÍNDICE DE MASSA CORPORAL PARA A IDADE (IMC/I) E ÁREA MUSCULAR DO BRAÇO (AMB)

PARÂMETRO	CLASSIFICAÇÃO – FREQUÊNCIA n (%)			
IMC/I	Baixo Peso	Eutrofia	Sobrepeso	Obesidade
	03 (7,1)	31 (73,8)	05 (12,0)	03 (7,1)
AMB	Desnutrição Grave	Desnutrição Leve/Moderada		Eutrofia
	6 (14,3)	9 (21,4)		27 (64,3)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n = 42. Classificação de acordo com os critérios da OMS (2006)

O valor médio do Z-score da massa magra (em quilogramas) corrigida para a idade foi de $-1,41 \pm 1,24$ DP. A média do Z-score para a correção da massa magra de acordo com a altura foi de $-1,17 \pm 1,04$ DP. As características clínicas, do estado nutricional e de densidade mineral óssea dos indivíduos avaliados com desnutrição pela AMB podem ser visualizadas na Tabela 8.

TABELA 8 - CARACTERÍSTICAS DOS INDIVÍDUOS AVALIADOS DIAGNOSTICADOS COM DESNUTRIÇÃO PELA MEDIDA DA ÁREA MUSCULAR DO BRAÇO.

	IDADE (anos)	TEMPO DE DIAGNÓSTICO	IMC/I Classificação	P. AERUGINOSA Colonização	DMO CL Z-score	DMO CT Z-score	%GET
1	8,8	8,6	Baixo peso	Livre	-2,8	-0,9	115,3
2	12,8	11,8	Eutrofia	Livre	-1,1	-0,3	114,6
3	13,9	13,3	Eutrofia	Livre	-0,5	-0,3	131,8
4	6,7	6,6	Eutrofia	Livre	1,0	2,7	148,3
5	9,8	9,7	Eutrofia	Intermitente	-1,8	-0,3	128,6
6	14,2	12,2	Baixo peso	Crônica	-4,3	-2,6	100,0
7	10,6	10,5	Eutrofia	Livre	-0,9	-0,2	84,2
8	7,3	7,2	Eutrofia	Livre	0,6	3,7	92,3
9	7,8	7,6	Eutrofia	Livre	-0,2	0,9	99,6
10	7,7	7,6	Eutrofia	Livre	-0,6	-0,8	110,4
11	7,4	7,2	Eutrofia	Livre	-1,6	-0,9	93,0
12	12,2	1,2	Eutrofia	Intermitente	-0,3	0,1	100,0
13	9,2	9,0	Eutrofia	Intermitente	-0,1	0,6	149,1
14	14,9	8,9	Eutrofia	Crônica	-0,7	0	120,1
15	7,5	7,4	Baixo peso	Crônica	-1,6	-0,9	143,8

FONTE: O autor (2014)

NOTA: Tempo de diagnóstico em anos. DMO: densidade mineral óssea. CL: coluna lombar. CT: corpo total. %GET: % atingida do gasto energético total.

4.5 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO)

Entre os pacientes avaliados, 23,8% (n=10) relataram histórico de fratura óssea, não foram relatadas fraturas de vértebras ou costais. Entre as fraturas relatadas, 60% eram fraturas de membros superiores. Neste estudo não houve relação entre histórico de fratura e DMO.

A DMO da coluna lombar (L1-L4) e corpo total apresentaram correlação significativa com a idade ($r = 0,49$ e $0,51$ respectivamente). A DMO da coluna lombar apresentou tendência em ser maior nos indivíduos do sexo feminino ($p = 0,02$).

A média da DMO da coluna lombar (em g/cm²) foi de $0,744 \pm 0,148$ e do corpo total (em g/cm²) foi de $0,904 \pm 0,087$. A média do Z-score da DMO da coluna lombar foi $-0,18 \pm 1,22DP$ e a mediana do Z-score da DMO do corpo total foi $0,25DP$ ($-2,50$ a $4,60$).

A maior parte dos avaliados apresentou valores normais para DMO da coluna lombar e corpo total. Dois avaliados apresentaram Z-score da DMO da coluna lombar abaixo do esperado para a idade, sendo que um deles apresentou Z-score abaixo do esperado para a DMO do corpo total também (TABELA 9). Estes dois indivíduos apresentaram baixo IMC/I e desnutrição grave de acordo com a AMB.

TABELA 9 - CLASSIFICAÇÃO DO Z-SCORE DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (DMO) AVALIADA POR ABSORCIOMETRIA POR DUPLA EMISSÃO DE RAIOS-X (DXA)

SÍTIO AVALIADO	CLASSIFICACAO DO Z-SCORE	FREQUÊNCIA n (%)
DMO Coluna Lombar	Dentro da faixa esperada para a idade	40 (95,2)
	Abaixo da faixa esperada para a idade	02 (4,8)
DMO Corpo Total	Dentro da faixa esperada para a idade	41 (97,6)
	Abaixo da faixa esperada para a idade	01 (2,4)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n = 42. DMO: densidade mineral óssea.

Uma parte dos avaliados apresentou Z-Score da DMO na faixa entre 0 e -2 para coluna lombar (54,7%) e para corpo total (42,8%) (TABELA 10). Para 38% dos avaliados (n=16) o Z-score da DMO do corpo total foi inferior a zero, dentre os quais 7 (43,7%) tinham mais de dez anos de idade, a metade (50,0%) teve colonização crônica ou intermitente por *P. aeruginosa* e 12 (75,0%) tiveram baixos níveis séricos de vitamina D. Não foram realizados testes estatísticos (TABELA 12).

TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DAS FREQUÊNCIAS DE Z-SCORE DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE COLUNA LOMBAR E CORPO INTEIRO DOS INDIVÍDUOS AVALIADOS

FAIXA DE Z-SCORE	COLUNA LOMBAR FREQUENCIA n (%)	CORPO TOTAL FREQUENCIA n (%)
Z-Score ≥ 0 DP	17 (40,5)	23 (54,8)
Z-Score ≤ 0 e ≥ -1 DP	17 (40,5)	16 (38,0)
Z-Score ≥ -2 e < -1 DP	06 (14,2)	02 (4,8)
Z-Score < -2 DP	02 (4,8)	01 (2,4)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n= 42

As médias da DMO aparente (DMOA) da coluna lombar e o Z-score da DMO da coluna lombar foram significativamente diferentes entre os colonizados cronicamente por *P. aeruginosa* e os não colonizados ($p = 0,04$ e $p = 0,02$, respectivamente) (TABELA 11).

TABELA 11 - VALORES DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE ACORDO COM O TIPO DE COLONIZAÇÃO POR *P. AERUGINOSA*

MEDIDAS DA MASSA ÓSSEA	LIVRE DE COLONIZAÇÃO (MÉDIA \pm DP/MEDIANA)	COLONIZAÇÃO INTERMITENTE (MÉDIA \pm DP/MEDIANA)	COLONIZAÇÃO CRÔNICA (MÉDIA \pm DP/MEDIANA)
DMO CL (g/cm ²)	0,764 \pm 0,157	0,745 \pm 0,118	0,668 \pm 0,144
DMOA CL (g/cm ³)*	0,136 \pm 0,021	0,131 \pm 0,014	0,116 \pm 0,016
DMO CT (g/cm ²)	0,915 \pm 0,096	0,901 \pm 0,055	0,868 \pm 0,099
Z-score DMO CL**	0,08 \pm 1,20	-0,06 \pm 0,70	-1,42 \pm 1,50
Z-score DMO CT	0,30 (-1,50 a 4,60)	0,50 (-1,10 a 2,20)	-0,70 (-2,60 a 0,60)

FONTE: O autor (2014)

NOTA: N = 42. *ANOVA $p = 0,05$ e post-hoc de Tukey com diferença estatística entre grupo livre de colonização e colonização crônica ($p = 0,04$). ** ANOVA $p = 0,02$ e post-hoc de Tukey com diferença estatística entre grupo livre de colonização e colonização crônica ($p=0,02$). DMO= densidade mineral óssea. DMOA = densidade mineral óssea aparente. CL = coluna lombar. CT = corpo total

TABELA 12 - CARACTERIZAÇÃO DOS INDIVÍDUOS QUE APRESENTARAM VALOR DE Z-SCORE PARA DMO DE CORPO TOTAL INFERIOR A ZERO

	SEXO	IDADE (ANOS)	TEMPO DE DIAGNÓSTICO	<i>P. aeruginosa</i> COLONIZAÇÃO	REPOSIÇÃO PANCREÁTICA	TANNER	IMC/I	AMB	VITAMINA D (NG/ML)	Z-SCORE DMO CL	Z-SCORE DMO CT
1	Fem	14,1	12,2	Crônica	Sim	2	BP	DG	16,3	-4,3	-2,6
2	Masc	8,0	7,8	Livre	Sim	-	Eut	Eut	26,0	-1,2	-1,5
3	Fem	15,0	9,0	Intermitente	Sim	5	Eut	Eut	13,4	-0,5	-1,1
4	Masc	8,8	8,6	Livre	Sim	-	BP	DG	29,6	-2,8	-0,9
5	Fem	10,5	10,4	Livre	Não	1	Eut	Eut	25,6	-0,2	-0,9
6	Masc	7,4	7,2	Livre	Não	-	Eut	DM	24,9	-1,6	-0,9
7	Masc	6,7	6,7	Intermitente	Sim	-	Eut	Eut	25,2	-0,8	-0,9
8	Masc	7,5	7,4	Crônica	Sim	-	BP	DM	39,2	-1,6	-0,9
9	Fem	9,4	9,3	Crônica	Sim	-	Eut	Eut	25,1	-0,5	-0,9
10	Masc	7,6	7,6	Livre	Sim	-	Eut	DM	36,2	-0,6	-0,8
11	Masc	7,7	7,7	Crônica	Sim	-	Eut	Eut	38,1	-1,2	-0,6
12	Masc	12,7	11,8	Livre	Sim	3	Eut	DG	43,7	-1,1	-0,3
13	Fem	13,9	13,3	Livre	Sim	4	Eut	DG	19,8	-0,5	-0,3
14	Masc	9,7	9,7	Intermitente	Sim	-	Eut	DG	26,5	-1,8	-0,3
15	Masc	10,6	10,5	Livre	Não	1	Eut	DM	27,5	-0,9	-0,2
16	Fem	10,9	10,8	Intermitente	Sim	3	Eut	Eut	28,7	0	-0,2

FONTE: O autor (2014)

NOTA: Fem: feminino. Masc: masculino. BP: Baixo peso. Eut: Eutrófico. DG: desnutrição grave. DM: desnutrição moderada. CL: coluna lombar. CT: corpo total

Em acordo com os resultados que encontraram diferença nas médias de DMO entre pacientes colonizados crônicos e livres de colonização por *P. aeruginosa*, a análise de regressão logística univariada encontrou que a DMO da coluna lombar foi significativamente menor nos indivíduos com presença de *P. aeruginosa* (crônica ou intermitente) (GRÁFICO 5).

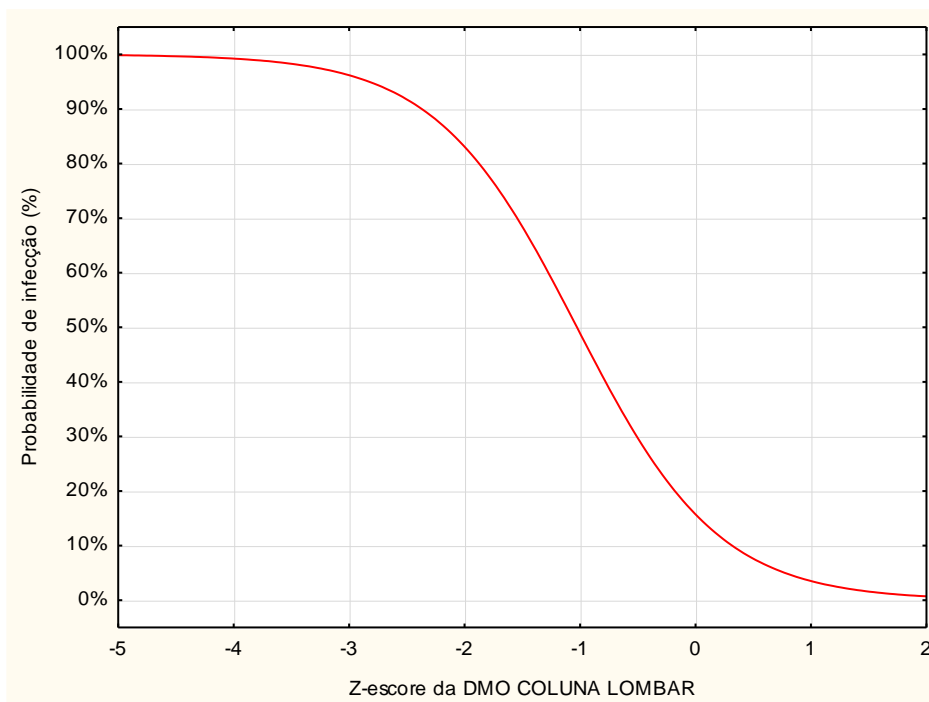


GRÁFICO 5 - ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA OU NÃO DE COLONIZAÇÃO POR *P. AERUGINOSA* E Z-SCORE DA DMO DA CÔLUNA LOMBAR

FONTE: O autor (2014)

NOTA: n = 42. Teste estatístico: Regressão logística univariada (p = 0,04)

O tempo de doença apresentou correlação negativa com o Z-score da DMO da coluna lombar ($R=-0,37$) e corpo total ($R=-0,36$) (GRÁFICOS 6 e 7).

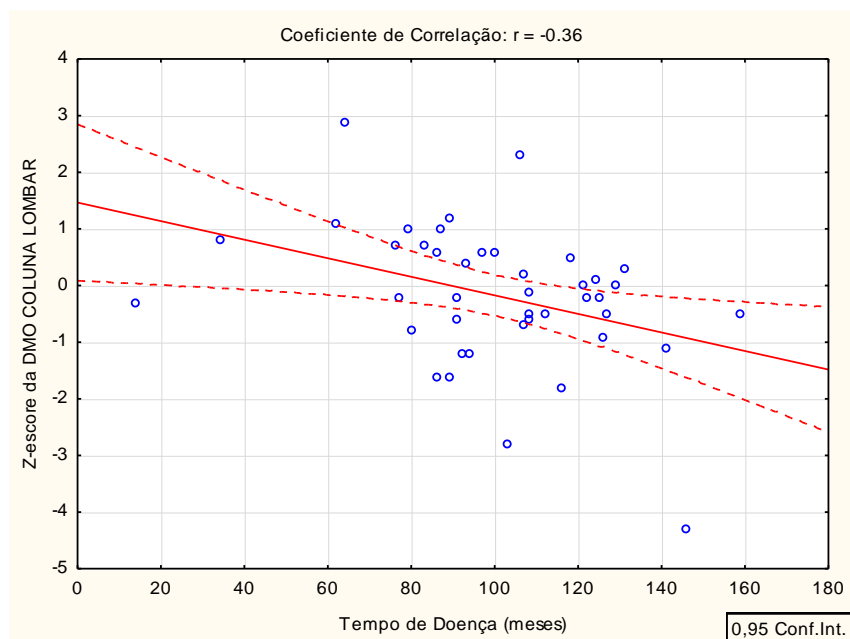


GRÁFICO 6 - CORRELAÇÃO ENTRE O TEMPO DE DOENÇA (EM MESES) E O Z-SCORE DA DMO DA COLUMA LOMBAR

FONTE: O autor (2014)

NOTA: $n = 42$. Teste estatístico: Correlação de Pearson ($r = -0,36$, $p < 0,05$)

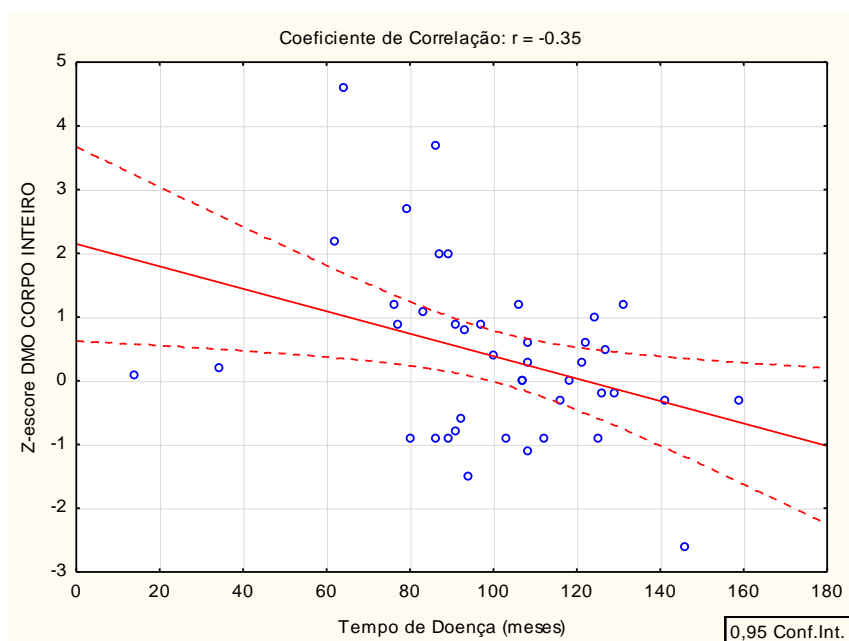


GRÁFICO 7 - CORRELAÇÃO ENTRE O TEMPO DE DOENÇA (EM MESES) E O Z-SCORE DA DMO DO CORPO TOTAL

FONTE: O autor (2014)

NOTA: $n = 42$. Teste estatístico: Correlação de Pearson ($r = -0,35$, $p < 0,05$)

Os indivíduos com menores valores de Z-score da DMO da coluna lombar tiveram associadas medidas da AMB com algum grau de desnutrição (GRÁFICO 8). Este resultado não se repetiu para os valores de Z-score da DMO do corpo total ($p = 0,166$).

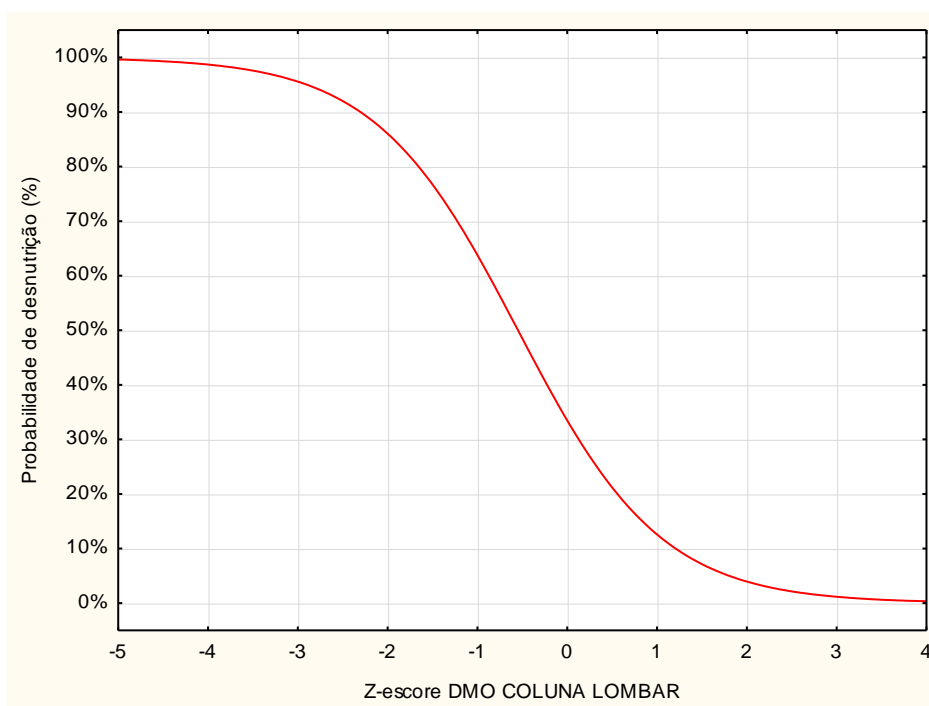


GRÁFICO 8 - RELAÇÃO ENTRE DESNUTRIÇÃO DIAGNOSTICADA PELA ÁREA MUSCULAR DO BRAÇO (AMB) E Z-SCORE DA DMO DA COLUNA LOMBAR

FONTE: O Autor (2014)

NOTA: $n = 42$. Teste estatístico: Regressão logística univariada ($p < 0,00$)

Houve correlação significativa entre massa magra corrigida para a idade e DMOA ($r = 0,55$), Z-score da DMO da coluna lombar ($r = 0,71$) e corpo total ($r = 0,61$). O Z-score da massa magra corrigido para altura teve fraca correlação com o Z-score da DMO da coluna lombar ($r = 0,35$). Houve correlação significativa entre IMC/I e Z-score da DMO da coluna lombar e corpo total ($p < 0,00$) (GRÁFICOS 9 e 10).

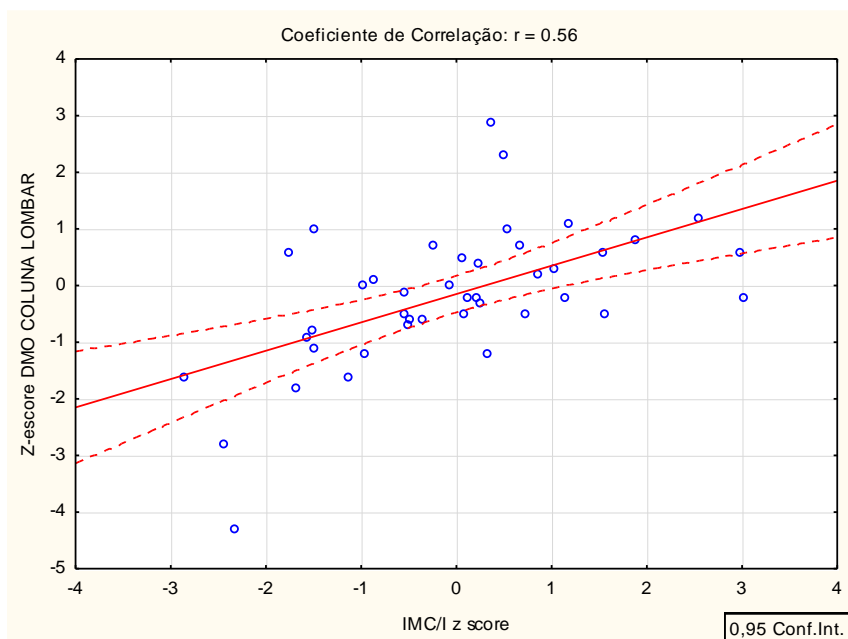


GRÁFICO 9 - CORRELAÇÃO ENTRE O Z-SCORE DA DMO DE COLUNA LOMBAR E Z-SCORE DO IMC/IDADE

FONTE: O autor (2014)

NOTA: $n = 42$. Teste estatístico: Correlação de Pearson ($r = 0,56$, $p < 0,00$)

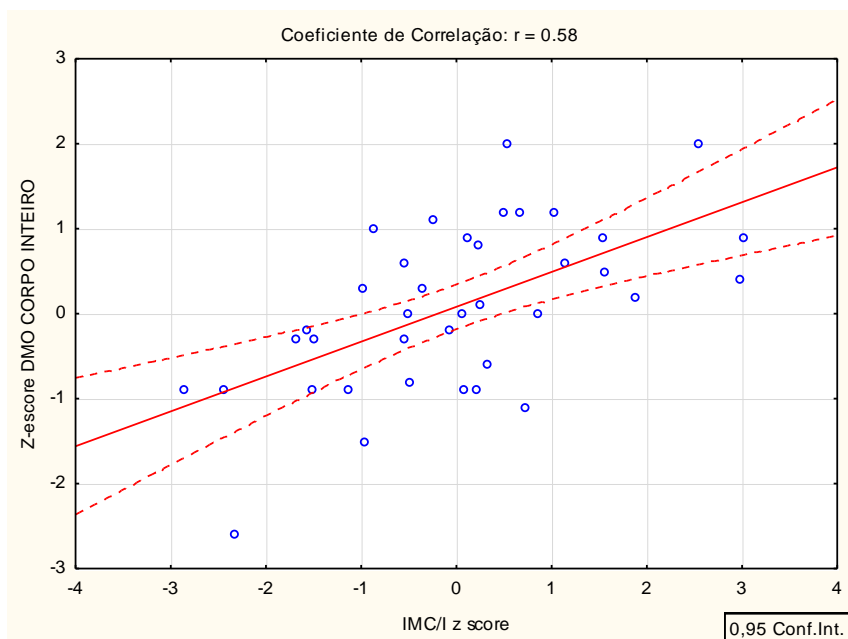


GRÁFICO 10 - CORRELAÇÃO ENTRE O Z-SCORE DA DMO DE CORPO TOTAL E Z-SCORE DO IMC/IDADE

FONTE: O Autor (2014)

NOTA: $n = 42$. Teste estatístico: Correlação de Pearson ($r = 0,58$, $p < 0,00$)

5 DISCUSSÃO

A densidade mineral óssea é afetada pelo estado nutricional e nível sérico de vitamina D. Neste estudo, a maior parte dos indivíduos apresentou bom estado nutricional e valores de densidade mineral óssea (DMO) dentro da faixa esperada para a idade, o que vai de encontro a outros achados da literatura, que encontraram um perfil semelhante nos indivíduos avaliados (LUCIDI *et al.*, 2009; SIMON *et al.*, 2009; REIX; BELLON; BRAILLON, 2010).

A média da DMO da coluna lombar encontrada neste estudo foi semelhante ao encontrado no Rio Grande do Sul para uma população de fibrocísticos da mesma faixa etária (DONADIO *et al.*, 2013). Na Itália, um estudo que avaliou 82 indivíduos FC com média de idade de 13 anos encontrou valor médio de DMO mais baixo, que diferiu de forma significativa entre os indivíduos dos grupos FC e controle (LUCIDI *et al.*, 2009).

Mesmo com a maioria dos avaliados apresentando bom estado nutricional de acordo com o IMC/I e Z-score da DMO dentro da faixa esperada para a idade conforme recomendação da SBDENS (2009), apenas metade (55%) apresentou Z-score da DMO superior à zero, resultado semelhante ao relatado por outras pesquisas em FC (LUCIDI *et al.*, 2009; DONADIO *et al.*, 2013). Ainda, 43% tiveram resultados do Z-score entre 0 e -2DP, faixa que indica a necessidade de acompanhamento regular do ganho de massa óssea (CONWAY *et al.*, 2007; HAWORTH, 2010). Estes resultados podem sugerir que em FC, a doença mineral óssea pode cursar e avançar ao longo dos anos, independente do estado nutricional, o que justifica a necessidade de acompanhar regularmente o ganho de massa óssea nos indivíduos dessa população (SERMET-GAUDELUS *et al.*, 2007). Apenas 5% dos avaliados tiveram Z-score da DMO da coluna lombar abaixo de -2, valor menor que o encontrado por Sermet-Gaudelus *et al.* (2007) que foi de 26% dos avaliados com Z-score da DMO de coluna lombar abaixo de -2DP para indivíduos FC na mesma faixa etária.

Somando-se a esses resultados, o maior tempo de doença esteve associado de modo negativo com as medidas de DMO, o que seria mais uma evidencia de que a doença tem impacto primário na DMO desses pacientes, a despeito da manutenção do bom estado nutricional e quadro clínico destes indivíduos. Fica evidente a importância do diagnóstico precoce, como fator crucial no acompanhamento e

implantação de medidas de proteção, que ajudem a melhorar o crescimento e desenvolvimento da massa óssea nesta população (DONADIO *et al.*, 2013). No entanto, o estado nutricional não deixa de ter importante papel como fator auxiliar no ganho, manutenção e prevenção de perda da massa óssea. Corroborando este conceito, os resultados indicaram correlação positiva entre IMC e DMO, achado que também está relatado em outros estudos (BUNTAIN *et al.*, 2004; SERMET-GAUDELUS *et al.*, 2007; LUCIDI *et al.*, 2009; REIX; BELLON; BRAILLON, 2010; ENGELEN *et al.*, 2012;). Neste estudo apenas dois pacientes tiveram DMO abaixo do valor esperado para a idade e nestes indivíduos o IMC foi classificado como baixo peso para a idade.

O IMC pode ser considerado um indicador da adequação energético-protéica da alimentação dos indivíduos, o que vai de encontro com os resultados da avaliação do recordatório alimentar que detectou que a média da ingestão energética correspondeu a 134% do GET (BUNTAIN *et al.*, 2004; SERMET-GAUDELUS *et al.*, 2007; SIMON *et al.*, 2009;).

Em concordância com a afirmação de que a insuficiência pancreática é uma das mais importantes manifestações clínicas da doença, 81% dos pacientes deste estudo relataram uso de enzimas pancreáticas (DOUROS *et al.*, 2008; LUCIDI *et al.*, 2009; SIMON *et al.*, 2009; REIX; BELLON; BRAILLON, 2010; ENGELEN *et al.*, 2012; DONADIO *et al.*, 2013). É bem estabelecido na literatura que a insuficiência pancreática em indivíduos com FC prejudica a absorção intestinal de nutrientes, contribuindo para a piora do estado nutricional, que por sua vez se relaciona com a piora da função pulmonar, prejuízo da formação da massa óssea e pior prognóstico. No entanto, nesta população, a frequência do uso de reposição enzimática somada aos bons resultados do IMC são indicativos de que a reposição enzimática pode estar adequada, favorecendo o processo de absorção de nutrientes.

A taxa de 74% dos pacientes avaliados com bom estado nutricional segundo o IMC e 19% do restante com sobrepeso ou obesidade, vem de encontro a achados da literatura que apontam para a chamada fase de transição nutricional, que acomete a população em geral. Em relato de Matijasevich *et al.* (2012) a taxa de sobrepeso na população do Rio Grande do Sul na população geral aumentou de 7,6% em 1986 para 12,3% no ano de 2008. Antes, a desnutrição que era o maior fator preocupante em relação ao estado nutricional de crianças e adolescentes, tem cedido lugar para a obesidade e suas complicações agudas e crônicas, decorrentes da mudança no

padrão de ingestão alimentar (em que o consumo energético supera a demanda metabólica do organismo) e comportamental (MATIJASEVICH, *et al.*, 2012; (KAC; VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, 2003; BATISTA FILHO, *et al.*, 2008). Os resultados sugerem que essa mudança atinge não somente a população de crianças e adolescentes saudáveis, visto que a avaliação nutricional também apontou crianças e adolescentes fibrocísticos com sobrepeso e obesidade. O avanço nas pesquisas e o aumento da sobrevida, associado ao quadro de transição nutricional, levanta a questão de que esta população pode vir a sofrer o impacto das doenças crônicas não transmissíveis relacionadas ao sobrepeso e obesidade, o que poderia cursar com pior quadro de evolução da fibrose cística.

De modo geral, os indivíduos avaliados neste estudo praticam normalmente as suas atividades cotidianas, já que 64% relataram a prática de algum tipo de atividade física (AF) mais de três vezes durante a semana, incluindo as aulas de educação física do currículo escolar (atividades aeróbicas). Dassios *et al.* (2013) também encontraram uma população FC fisicamente ativa. É de conhecimento que indivíduos com FC podem encontrar dificuldade na realização habitual de AF devido ao estado variável da doença, estado nutricional, síndrome da criança vulnerável e o próprio ônus social da doença. Essas limitações podem estar relacionadas à doença em si ou à fatores psicológicos e sociais relacionados a doenças crônicas. A inatividade física tem sido associada à piora da função cardiorrespiratória, redução da massa magra e da força muscular. A capacidade aumentada para a prática de AF monitorada e planejada tem sido associada com melhor resistência cardiovascular, aumento da força muscular, melhor qualidade de vida e aumento da sobrevida. O aumento da força respiratória traria como benefício a maior facilidade em promover a limpeza do muco das vias aéreas, o que é objetivamente um desafio fisiológico enfrentado por fibrocísticos. O estímulo à realização das atividades de vida diária promove saúde e qualidade de vida (WILKES *et al.*, 2009; PARANJAPE *et al.*, 2012; DASSIOS *et al.* 2013).

Apesar dos relatos sobre a prática habitual de AF, 41% dos indivíduos avaliados neste estudo tiveram medidas de massa magra abaixo do normal, detectada pela AMB, o que pode ser explicado tanto pela característica das atividades, quanto pela presença de doença crônica. As medidas da AMB classificadas com algum grau de desnutrição estiveram relacionadas com menores valores de DMO da coluna lombar. A mediana da AMB foi inferior ao valor encontrado por Dassios *et al.* (2013)

em fibrocísticos fisicamente ativos com mediana de idade de 14 anos. No estudo aqui apresentado, a massa magra corporal esteve diretamente correlacionada com a DMO de coluna lombar. Esta relação está documentada na literatura (LUCIDI *et al.*, 2009; ENGELEN *et al.*, 2012).

Medidas diminuídas de reserva muscular de modo geral são reflexo de déficits crônicos, sugerindo a presença de estado catabólico e inflamação crônica, que pode comprometer o balanço energético e a reserva corporal muscular (SIMON *et al.*, 2009). O efeito da depleção de massa magra no aumento das taxas de mortalidade e piora do prognóstico é bem estabelecido. Na FC, a perda de massa muscular (ou massa magra) está associada à piora da função pulmonar, fraqueza da musculatura auxiliar respiratória, aumento da atividade do sistema inflamatório, diminuição da DMO e aumento da frequência dos quadros de exacerbação da doença (ENGELEN *et al.*, 2012).

Sem exposição adequada à luz solar, principal fonte produtora de vitamina D, a quantidade obtida de fontes alimentares e suplementos nos dias atuais é insuficiente para manter a concentração sérica de vitamina D acima de 30ng/mL (MAEDA *et al.* 2007; SILVA *et al.*, 2008).

Neste estudo, 74% eram residentes das regiões Oeste e Norte do Paraná, com reconhecida alta radiação solar (SIMEPAR). Alta exposição à luz solar foi relatada por 67% dos indivíduos avaliados. No entanto, 64% tiveram níveis séricos insuficientes ou deficientes de vitamina D. Resultados semelhantes ou até mesmo com maiores proporções de baixos níveis de vitamina D na população pediátrica e adulta com FC estão relatados na literatura (KHAZAI *et al.*, 2009; BRODLIE *et al.*, 2012). Em seu estudo, Brodlie *et al.* (2012) avaliaram os níveis de vitamina D em crianças e adolescentes com FC. Mesmo com aumento de 457 a 475% nas doses de suplementação de vitamina D durante um ano, a média do nível sérico se manteve abaixo de 30 ng/mL (aumentou de 20,6 para 28,8 ng/mL) e 49% se mantiverem insuficientes para vitamina D (90% eram insuficientes ou deficientes no primeiro momento).

A média do nível sérico de vitamina D foi de 28 ng/mL, superior à média encontrada por Douros *et al.* (2008) que avaliaram crianças e adolescentes gregos (país com clima mediterrâneo considerado ensolarado) com bom estado nutricional. Em estudo realizado na Austrália, Buntain *et al.* (2004) encontraram valor médio do

nível sérico de vitamina D abaixo do recomendado, que foi também significativamente menor em relação encontrado no grupo controle.

A melhor forma de superar a deficiência de vitamina D em FC não está bem estabelecida. Estudos prévios têm sugerido que nesta população a absorção de vitamina D é diminuída, mesmo na presença do uso de enzimas, assim como a conversão na sua forma ativa (KHAZAI *et al.*, 2009). Isto seria uma das explicações de porque entre a população de fibrocísticos, os níveis de vitamina D se mantêm baixos, mesmo com relatos de adequada exposição à luz solar e uso de suplementação.

Além de fatores já conhecidos e presentes na FC que podem prejudicar a biodisponibilidade de vitamina D (deficiência de lipase, produção anormal de bicarbonato, precipitação de sais biliares e enzimas digestivas, produção excessiva de muco), tem-se estudado o papel da microbiota intestinal no metabolismo da vitamina D (MAILHOT, 2012). A microbiota é suscetível à fatores como alterações dietéticas e uso de antibióticos (comum em indivíduos com FC). Quando comparados à população saudável, indivíduos com FC apresentaram disbiose intestinal (BUCCIGROSI; NICASTRO; GAURINO, 2013). A presença de microbiota equilibrada favorece a absorção dos nutrientes, funcionamento do sistema imunológico e manutenção da barreira da mucosa intestinal.

Propôs-se recentemente que a baixa ingestão de vitamina D estaria associada com alteração da composição da flora intestinal (LY *et al.*, 2011). No entanto, em estudo conduzido em indivíduos não fibrocísticos, a modulação da microbiota intestinal refletiu na melhora dos níveis séricos de vitamina D em comparação ao grupo placebo, apontando que seria a microflora alterada a responsável pela deficiência de vitamina D. O aumento dos níveis séricos de vitamina D representa um importante sinal homeostático e indicaria a presença de colonização intestinal adequada, beneficiando o processo de nutrição e o funcionamento do sistema imunológico (JONES; MARTONI; PRAKASH, 2013).

Tal quadro apontaria uma possível justificativa da larga presença de hipovitaminose D em FC, uma vez que é conhecido o uso intermitente de antibióticos nessa população, com consequente alteração da flora intestinal.

Há ainda, estudos que apontam a melhor absorção da vitamina D na forma de colecalciferol (D₃) em relação ao ergocalciferol (D₂) (KHAZAI *et al.*, 2009), por ser a primeira forma mais biodisponível, uma vez que se assemelha à forma produzida no

próprio organismo. Para níveis de vitamina D inferiores a 30ng/mL, a *Cystic Fibrosis Foundation* recomenda a suplementação de 50.000UI por via oral de uma a duas vezes por semana.

Apesar da média da ingestão calórico-protéica considerada adequada e a alta proporção relatada do uso de algum suplemento nutricional oral (81%), o consumo de cálcio foi considerado insuficiente para a maioria dos avaliados. A avaliação da ingestão alimentar aconteceu em 3 ocasiões diferentes, não consecutivas, e é possível que tenham sido incluídos neste cálculo dias em que a ingestão alimentar não refletiu o comportamento alimentar habitual do paciente. As limitações deste método podem ser consideradas um viés na análise deste dado. O método do recordatório alimentar de 24 horas aplicado em triplicata é apontado como sendo mais efetivo para análise do consumo de energia e de macronutrientes (HAACK; NOVAES, 2012). Mesmo não apresentando relação com a DMO neste e em outros estudos (BUNTAIN *et al.*, 2004; CONWAY *et al.*, 2007; TORRES-MEJÍA, *et al.*, 2009), o consumo de alimentos fonte de cálcio e vitamina D não deve ser desencorajado ou subestimado, uma vez que a importância deste nutriente na formação da massa óssea está documentada na literatura.

Não houve associação entre os níveis séricos de vitamina D e a ingestão alimentar do nutriente, mutação DF508, nível de exposição à luz solar, colonização por *P. aeruginosa*, achados relatados também por Khazai *et al.* (2009) ou suficiência pancreática, resultado relatado também por Brodlie *et al.* (2012). Há relato de associação positiva entre maiores níveis de exposição à luz solar e níveis de vitamina D na população geral (MAEDA *et al.* 2007). Neste trabalho essa associação não foi detectada, porém o nível de significância foi limítrofe ($p = 0,06$) e pode estar relacionado com o número de indivíduos avaliados neste estudo. A importância da exposição solar segura e da ingestão alimentar equilibrada para a manutenção de bons níveis séricos de vitamina D está bem documentada na literatura e deve ser encorajada (HOLICK, 2007; MAEDA *et al.* 2007)

A DF508 é a mutação genética responsável pela FC mais prevalente entre os afetados (SERMET-GAUDELUS *et al.*, 2007; DOUROS *et al.*, 2008; LUCIDI *et al.*, 2009; REIX; BELLON; BRAILLON, 2010; ENGELEN *et al.*, 2012), resultado que se repetiu neste estudo (66,5% das mutações detectadas). Alguns estudos apontam relação entre essa mutação e os níveis de vitamina D e DMO. Isto não ocorreu no

presente estudo e outras publicações relatam resultados semelhantes (SERMET-GAUDELUS *et al.*, 2007; LUCIDI *et al.*, 2009).

De grande prevalência nestes pacientes e conhecido impacto negativo na função pulmonar e prognóstico da doença, a colonização crônica ou intermitente por *P. aeruginosa* foi detectada em 45,2% dos avaliados neste trabalho com resultados semelhantes relatados na literatura (SERMET-GAUDELUS *et al.*, 2007; DOUROS *et al.*, 2008; SIMON *et al.*, 2009; REIX; BELLON; BRAILLON, 2010). O impacto negativo desta bactéria na evolução clínica da doença é bem estabelecido na literatura e apesar de não ter apresentado relação com o IMC, a colonização crônica por *P. aeruginosa* foi um dos fatores relacionados com menores valores de DMO da coluna lombar. Mesmo dentro do esperado para a idade, colonizados crônicos apresentaram médias de DMO com valores significativamente menores, essa relação está relatada na literatura (SERMET-GAUDELUS *et al.*, 2007).

Os valores de IMC não foram afetados pela presença crônica ou intermitente de *P. aeruginosa*. Isto pode estar relacionado ao fato de que, mesmo com a presença da bactéria no trato respiratório (45% foram colonizados crônicos ou intermitentes pela bactéria), 74% tinham bom estado nutricional e a maioria tinha quadro clínico estável.

Os dados deste estudo demonstram o impacto do estado nutricional e da colonização crônica por *P. aeruginosa* na DMO desses pacientes. No entanto, os indivíduos que apresentam bom estado nutricional e clínica estável não devem deixar de ser monitorados quanto ao desenvolvimento da massa óssea, uma vez que o tempo de doença também exerceu efeito negativo sobre a DMO desses indivíduos. Esses achados apontam na direção do conceito de que existe um componente primário da CFTR relacionado à doença mineral óssea em FC (REIX; BELLON; BRAILLON, 2010).

A doença mineral óssea é uma importante manifestação clínica da FC, decorrente do aumento no tempo de sobrevida e a ocorrência de fraturas pode trazer grande prejuízo à qualidade de vida desses indivíduos. O impacto da FC na saúde óssea de crianças e jovens é uma discussão recente e o indicador mais adequado para a avaliação do risco de doença mineral óssea continua a ser uma questão em debate (REIX; BELLON; BRAILLON, 2010). Dar atenção à saúde óssea desde a infância promove adequado desenvolvimento da massa óssea e a sua manutenção na idade adulta ou avançada (HAWORTH, 2010; DONADIO *et al.*, 2013).

De modo geral, os dados refletem uma população de fibrocísticos com valores de DMO dentro dos limites de normalidade, achado este que pode ser atribuído a que os pacientes tinham, em sua maioria, bom estado nutricional e quadro clínico estável. A preservação do estado nutricional, a manutenção da função pulmonar e o controle da doença são fatores ligados ao melhor desenvolvimento e manutenção da DMO em pacientes com FC, estando esta relação bem documentada na literatura (LUCIDI *et al.*, 2009; SIMON *et al.*, 2009; DONADIO *et al.*, 2013). No entanto, os resultados também apontam para possíveis mecanismos inerentes da doença que colocam essa população em faixa de risco para desmineralização óssea e comprometimento da massa magra corporal mais acentuados na vida adulta.

Estratégias e medidas eficientes como o monitoramento por DXA e cuidados preventivos com o estado nutricional e colonização bacteriana na infância e adolescência fazem parte do processo que visa permitir que estes indivíduos tenham o melhor desenvolvimento corporal possível. A variedade de resultados encontrados na literatura associando FC e doença mineral óssea na população pediátrica e adolescente justifica a realização de mais estudos para melhor compreender quais são os possíveis fatores que intervêm no desenvolvimento da massa óssea desses indivíduos e quais são os seus mecanismos de ação (DONADIO *et al.*, 2013).

6 CONCLUSÃO

1. Neste estudo, os valores de densidade mineral óssea foram menores naqueles indivíduos com maior tempo de doença, colonização crônica ou intermitente por *P. aeruginosa*, menores valores de índice de massa corporal e medidas diminuídas da massa muscular.
2. Apesar de bom estado nutricional de acordo com o índice de massa corporal, uma parte dos avaliados apresenta diminuídas da área muscular do braço abaixo do normal, característica da presença de doença crônica e estado catabólico.
3. Os níveis séricos de vitamina foram considerados insuficientes para a maioria, mesmo com média próxima ao ponto de corte de normalidade. Os níveis de vitamina D não foram tiveram relação com ingestão alimentar, exposição à luz solar e a densidade mineral óssea.

REFERÊNCIAS

- ADDE, F.V. *et al.* Suplementação dietética em pacientes com fibrose cística. **J Pediatr (Rio J)**. v.73, n.5, 317-23, 1997.
- ANTONIO, M.A.G.M. *et al.* Avaliação do estado nutricional de crianças e adolescentes com asma. **Rev Assoc Med Bras**. v.49, n.4, 367-71, 2003.
- BATISTA FILHO, M. *et al.* Anemia e obesidade: um paradoxo da transição nutricional brasileira. **Cad Saúde Pública**. v.24, sup.2, s247-s57, 2008.
- BILTON, D. Cystic Fibrosis. **Medicine**. v.36, n.5, 273-78, 2008.
- BRANDÃO, C.M.A. *et al.* Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). **Arq Bras Endocrinol Metab**. v.53, n.1, 107-12, 2009.
- BRODLIE, M. *et al.* Vitamin D in children with cystic fibrosis. **Arch Dis Child**. v.97, 982-84, 2012.
- BRUNTON, J.A., BAYLEY H.S., ATKINSON A.S. Validation and application of dual-energy x-ray energy absorptiometry to measure bone mass and body composition in small infants. **Am J Clin Nutr**. v.58, n.6, 839-45, 1993.
- BUCCIGROSSI, V., NICASTRO E., GUARINO A. Functions of intestinal microflora in children. **Curr Opin Gastroenterol**. V.29, 31-8, 2013.
- BUNTAIN, H. M., *et al.* Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. **Thorax**. v.59, 149-55, 2004.
- CALDEIRA, R.J.A. *et al.* Prevalence of bone mineral disease among adolescents with cystic fibrosis. **J Pediatr (Rio J)**. v.84, n.1, 18-25, 2008.
- CAMPOS, L.M.A. *et al.* Osteoporosis in childhood and adolescence. **J Pediatr (Rio J)**. v.79, n.6, 481-88, 2003.
- CONWAY, S. *et al.* Bone mineralisation in cystic fibrosis. **The UK Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group**. 52p, 2007.
- CVIJETIC, S., KORSIC, M. Apparent bone mineral density estimated from DXA in healthy men and women. **Osteoporos Int**. v.15, 295-300, 2004.
- DASSIOS, T. *et al.* Aerobic exercise and respiratory muscle strength in patients with cystic fibrosis. **Respir Med**. v.107, 684-90, 2013.

DODGE, J. A. *et al.* Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. **Eur Respir J**. v.29, 522–526, 2007.

DONADIO M.V.F. *et al.* Bone mineral density, pulmonary function, chronological age, and age at diagnosis in children and adolescents with cystic fibrosis. **J Pediatr (Rio J)**. v.89, n.2, 151-57, 2013.

DORING, G., CONWAY, S.P. Osteoporosis in cystic fibrosis. **J Pediatr (Rio J)**. v.84, n.1, 2008.

DOUROS, K. *et al.* Bone mass density and associated factors in cystic fibrosis patients of young age. **J Paediatr Child Health**. v.44, 681-85, 2008.

DUARTE, A.C.G., CASTELLANI, F.R. Inquéritos Dietéticos. In: DUARTE, A.C.G., CASTELLANI, F.R. **Semiologia Nutricional**. Rio de Janeiro: Axcel books, p.59-64, 2002a.

DUARTE, A.C.G., CASTELLANI, F.R. Semiologia nutricional em pediatria. In: DUARTE, A.C.G., CASTELLANI, F.R. **Semiologia Nutricional**. Rio de Janeiro: Axcel books, 33-57p, 2002b.

ENGELN, M.P.K.J. *et al.* Use of body mass index percentile to identify fat-free mass depletion in children with cystic fibrosis. **Clin Nutr**. v.31, 927-33, 2012.

FRISANCHO, A.R. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. **Am J Clin Nutr**. v.27, 1052-58, 1974.

FRISANCHO, A.R. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. **Am J Clin Nutr**. v.34, 2540-545, 1981.

HAACK, A., NOVAES, M.R.G. Multidisciplinary care in cystic fibrosis; a clinical-nutrition review. **Nutr Hosp**. v27, n2, 362-71, 2012.

HAWORTH, C.S. Impact of cystic fibrosis on bone health. **Curr Op Pulm Med**. v16, n6, 616–22, 2010.

HOFFMAN, D., HEMSFIELD, S.B., WAITZBERG, D.L. Composição Corpórea. In: Waitzberg, DL. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. 3ed. São Paulo: Editora Atheneu, 225-40p, 2000.

HOLICK, M.F. Vitamin D deficiency. **N Engl J Med**. v.357, 266-81, 2007.,

HOLICK, M.F. *et al.* The endocrine society's Clinical Guidelines 2011. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Disponível em: < <http://www.endo-society.org/guidelines/final/upload/final-standalone-vitamin-d-guideline.pdf>>. Acesso em: 05/05/2012.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: tabelas de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil** / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro. 345p. 2011.

INSTITUTE OF MEDICINE. Food and Nutrition Board. **Dietary Reference Intakes**. Applications in dietary planning. Washington DC: National Academy Press, 2003.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)** Food and Nutrition Board. National Academy of Sciences, 2005. Disponível em: http://www.nal.usda.gov/fnic/DRI//DRI_Energy/R1-26.pdf. Acesso em 03/03/2013.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D**. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.

JONES, M. L., MARTONI, C. J., PRAKASH, S. Oral supplementation with probiotic *L. reuteri* NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 98, 2944-51, 2013.

KAC, G., VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, G. A transição nutricional e a epidemiologia da obesidade na América Latina. **Cad Saúde Pública**. v.19, s4-s5, 2003.

KAMIMURA, M.A. *et al.* Avaliação Nutricional. In: Cuppari, L. (ed). **Guia de Nutrição: Nutrição Clínica no Adulto**. 2ed. Barueri, SP: Editora Manole, 2005. p.89-127.

KHAZAI, N.B. *et al.* Treatment and Prevention of Vitamin D Insufficiency in Cystic Fibrosis Patients. **J Clin Endocrinol Metab**. v.94, 2037–43, 2009.

KELLY, T.L., WILSON, K.E., HEYMSFIELD, S.B. Dual Energy X-Ray Absorptiometry Body Composition Reference Values from NHANES. **PLoS ONE** 4(9):e7038, 2009.

LEE, T.W. *et al.* Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. **J Cyst Fibros**. v.2, n.1, 29-34, 2003.

LOURENÇO, P.K.A.C. *et al.* Comparação de três programas computacionais utilizados na avaliação de recordatórios alimentares 24 horas. **J Health Inform**. v.3, n.1, 13-18, 2011.

LUCIDI, V. *et al.* Bone and body composition analyzed by Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) in clinical and nutritional evaluation of young patients with Cystic Fibrosis: a cross-sectional study. **BMC Pediatrics**. v.9, 61, 2009.

LY, N. P. *et al.* Gut microbiota, probiotics, an vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? **J Allergy Clin Immunol**. v. 127, 1087-94, 2011.

MAEDA, S.S. *et al.* The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of São Paulo, Brazil. **Braz J Med Biol Res.** v.40, 1653-59, 2007.

MAILHOT, G. Vitamin D bioavailability in cystic fibrosis: a cause for concern? **Nutr Rev.** v.70, 280-93, 2012.

MATIJASEVICH, A. *et al.* Trends in socioeconomic inequalities in anthropometric status in a population undergoing the nutritional transition: data from 1982, 1993 and 2004 pelotas birth cohort studies. **BMC Public Health.** v.12, 511, 2012.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Brasil. Vigilância alimentar e nutricional - **Sisvan: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde.** Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

NETO, N.L. (coord). Santa Catarina. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência da Rede de Serviços Próprios. Hospital Infantil Joana de Gusmão. **Fibrose cística: enfoque multidisciplinar** / Secretaria de Estado da Saúde; Coordenação geral Norberto Ludwig Neto. - Florianópolis, 688p, 2008.

O'SULLIVAN, B.P., FREEDMAN, S.D. Cystic Fibrosis. **Lancet.** v.373, 1891-904, 2009.

PACCINI, M.K., GLANER M.F. Densidade mineral óssea e absorptometria de raios-x de dupla energia. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.** v.10, n.1, 92-99, 2008.

PARANJAPE, S.M. *et al.* Exercise improves lung function and habitual activity in children with cystic fibrosis. **J Cyst Fibros.** v.11, 18-23, 2012.

PHILIPPI, S.T. **Tabela de composição de alimentos:** suporte para decisão nutricional. 2 ed. São Paulo: Coronário; 135p, 2002.

RAJTEN, F. Recent advances in cystic fibrosis. **Pediatr Respir Rev.** v. 9, 144-48, 2008.

RASKIN, S. *et al.* Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. **J Cyst Fibros.** v.7,15–22, 2008.

REIS, F.J.C, DAMACENO, N. Fibrose cística. **J Pediatr (Rio J).** v.74, supl.1, 76-94, 1998.

REIX, P., BELLON, G., BRAILLON, P. Bone mineral and body composition alterations in paediatric cystic fibrosis patients. **Pediatr Radiol.** v.40, 301-08, 2010.

RIORDAN, J. R. *et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. **Science.** v.8, 1066-73, 1989.

RHODES, B. *et al.* Prevalence of dyslipidemia in adults with cystic fibrosis. **J Cystic Fibros.** v.9, n.1, 24-28, 2010.

ROSÁRIO-FILHO, N.A. *et al.* Aspectos Clínicos da Fibrose Cística. Experiência no Hospital de Clínicas da UFPR, 1980 – 1986. **Pediatria.** São Paulo, v.19, n.4, 241-48, 1997.

SANT'ANNA, M.S.L. *et al.* Métodos de avaliação da composição corporal em crianças. **Rev Paul Pediatr.** v.27, n.3, 315-21, 2009.

SANTIAGO, R.A. *et al.* Bone mineral apparent density in juvenile dermatomyositis: the role of lean body mass and glucocorticoid use. **Scand J of Rheumatol.** v. 37, 40-47, 2008.

SANTOS, G.P.C. *et al.* Programa de triagem neonatal para fibrose cística no estado do Paraná: avaliação após 30 meses de sua implantação. **J Pediatr (Rio J.).** v.81, n.3, 2005.

SARAIVA, G.L., LAZARETTI-CASTRO, M. Marcadores Bioquímicos da Remodelação Óssea na Prática Clínica. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v.46, n.1, 72-78, 2002.

SBDENS. Sociedade Brasileira de Densitometria Óssea. Consenso Densitometria Óssea SBDens 2008. **Arq Bras Endocrinol Metab.** 53/1, 2009.

SERMET-GAUDELUS I, *et al.* Low Bone Mineral Density in Young Children with Cystic Fibrosis. **Am J Respir Crit Care Med.** v.175, 951–57, 2007.

SILVA, B.C. *et al.* Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v.52, n.3, 482-88, 2008.

SILVA, C.C. *et al.* Mineralização óssea em adolescentes do sexo masculino: anos críticos para aquisição de massa óssea. **J Pediatr (Rio J).** v.80, n.6, 461-7, 2004.

SIMEPAR. Sistema Meteorológico do Paraná. PRATES, J.E., ZAICOVSKI, M.B., GUETTER, A.K. **Inventário de energia solar no Paraná.** Instituto Tecnológico SIMEPAR. Disponível em: <<http://www.cbmet.com/cbmfiles/115a265ef06586a8756837248033b062c7.pd>> Acesso em: 05/11/2013.

SIMON, M.I.S. *et al.* Associação entre o estado nutricional e a ingestão dietética em pacientes com fibrose cística. **J Bras Pneumol.** v.35, n.10, 966-72, 2009.

SINAASAPPEL, M. *et al.* Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. **J Cyst Fibros.** v.1, 51-75, 2002.

SOUZA, H.P.H.M. O diagnóstico sorológico pode detectar a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* mais rápido do que as culturas em crianças com fibrose cística? Um estudo de coorte prospectivo. **RBAC.** v.44, n.2, 70-76, 2012.

TACO. **Tabela Brasileira de Composição de Alimentos (TACO)** / NEPA-UNICAMP-Versão II. 3a ed. Campinas, SP: NEPAUNICAMP, 2006.

TANGPRICHA, V. *et al.* Vitamin D Guidelines for Cystic Fibrosis. **J Clin Endocrinol Metab.** v.97, n.4, 2012.

TORRES-MEJÍA, G. *et al.* Peak bone mass and bone mineral density correlates for 9 to 24 year-old Mexican women, using corrected BMD. **Salud Pública de México.** v. 51, n.1, 84-92, 2009.

TSE, S.M. *et al.* Corticosteroid use and bone mineral accretion in children with asthma: effect modification by vitamin D. **J Allergy Clin Immunol.** v.130, n.1, 53-60, 2012.

TSUI, L. C. *et al.* Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. **Science.** v.230, 1054-7, 1985.

VITOLO, M.R. Avaliação do estado nutricional na adolescência. In: VITOLO, M.R. (ed). **Nutrição: da gestação ao envelhecimento.** Rio de Janeiro: Editora Rubio, p.273-276, 2008a.

VITOLO, M.R. Avaliação Nutricional da Criança. In: VITOLO, M.R. (ed). **Nutrição: da gestação ao envelhecimento.** Rio de Janeiro: Editora Rubio, p.171-186, 2008b.

VITOLO, M.R. Crescimento e maturação sexual. In: Vitolo, MR (ed). **Nutrição: da gestação ao envelhecimento.** Rio de Janeiro: Editora Rubio, p.267-271, 2008c.

WILKES, D.L. *et al.* Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis. **Paediatric Resp Rev.** v.10, 105–09, 2009.

WHO. Multicentre Growth Reference Study Group. Complementary feeding in the WHO Multicentre Growth Reference Study. **Acta Paediatr Suppl.** v.450, p.27-37, 2006a.

WHO. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. **Acta Paediatr Suppl.** v.450, p.76-85, 2006b.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – FICHA DE ANAMNESE.....78

APÊNDICE 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....81

APÊNDICE 1 FICHA DE ANAMNESE

Nome:

Data da avaliação: Nº do prontuário:

Sexo: (1) M (2) F Data nascimento: Idade:

Endereço:

Cidade: (1) Curitiba (2) Outra: Tel contato: res - outros -

Etnia: (1) caucasiana (2) amarela (3) negra (4) outra

Membros da família: () pai () mãe () irmãos – quantos: () outros: TOTAL:

Escolaridade do responsável: (1) ensino fundamental incompleto (2) ensino fundamental completo (3) ensino médio incompleto (4) ensino médio completo (5) ensino superior incompleto (6) ensino superior completo

Renda mensal familiar: (1) menos de 1 salário mínimo (2) 1 a 2 salários mínimos (3) 3 a 4 salários mínimos (4) mais de 4 salários mínimos

Frequenta escola: () Não () sim

Data do diagnóstico FC: - Idade na ocasião:

Tempo de tratamento:

Irmãos com FC: (0) não (1) sim – quantos:

Colonização por *Pseudomonas* (0) não (1) sim – Outras:

Uso de enzimas: (0) não (1) sim: Dose/dia:

Outros medicamentos:

Sintomas GI presentes: 0 não – 1 sim

() Náuseas () Vômitos () Dist. Abd () Disfagia () Odinofagia () Diarréia () Obstipação

Evacuações: (1) 3 ou mais x/dia (2) 2 vezes/dia (3) diárias (4) 1 a 2 x/sem (5) 3 a 4 x/sem

Consistências das fezes: (1) normal (2) pastosa (3) líquida

Coloração: (1) normal (2) esverdeada (3) amarela (4) acolia

Presença de gordura nas fezes: () 0 não () 1 sim

Atividade Física:

(1) diária (2) 1x semana (3) 2x semana (4) 3x ou mais/semana (5) nunca

Exposição Solar diária: (1) até 15 minutos (2) até 30 minutos (3) mais de 30 minutos (4) não se expõe ao sol
 Veze por semana:

Local exposto: (1) mão (2) braço/pernas (3) face (4) todas as opções

Uso de protetor solar: (0) não (1) sim – Fator de proteção: (1) até 8 (2) 8 a 15 (3) > 15

Histórico de fraturas: (0) não (1) sim – números: local:

Fratura de vértebras: (0) não (1) sim

Histórico de fratura familiar: (0) não (1) sim – () pai () mãe () irmãos () outros local:

Internações anteriores: (0) não (1) sim – quantas:

(1) relacionada à FC (2) outras causas:

Maturação sexual (10 a 15 anos) – Tanner Estágio 1 () 2 () 3 () 4 () 5 ()

HÁBITO ALIMENTAR/ SUPLEMENTAÇÃO:

Refeições diárias realizadas: 0 não 1 sim () desjejum () colação () almoço () lanche () jantar () ceia

Uso de complemento nutricional: () 0 não () 1 sim

Se, sim – Qual: Dose:

RECORDATÓRIO 24 HORAS:

Refeição	Alimento	Medida caseira	Gramas

ANTROPOMETRIA:

Peso atual:	Peso usual:
Peso ideal:	Altura:
CB:	CMB:
PCT:	IMC
PCB:	IMC/I
Adeq.CB:	A/I
Adeq.CMB:	P/I:
Adeq.PCT:	

	Exames Laboratoriais	Data	Valor
	Hemograma completo		
	Eritrócitos		
	Hemoglobina		
	VG		
	VCM		
	HCM		
	CHCM		
	RDW		
	Plaquetas		
	Leucócitos		
	Linfócitos		
	Neutrófilos		
	Bastões		
2	Cálcio		
3	Fósforo		
4	Magnésio		
5	Potássio		
6	Creatinina		
7	Uréia		
8	Fosfatase Alcalina		
9	Sódio		
10	Vitamina 25(OH)D		
11	Proteína Total e Frações		
12	PCR		
13	Glicemia de jejum		
14	Pré-Albumina		

APÊNDICE 2 TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Relação entre estado nutricional, composição corporal e densidade mineral óssea em crianças e adolescentes com fibrose cística.

Investigador: Ana Manuela Ordoñez

Local da Pesquisa: Hospital de Clínica da Universidade Federal do Paraná – Ambulatório de Pneumologia Pediátrica

Endereço e telefone (celular): Rua Guilherme Pugsley, n 1959, apto 42, bloco K, Bairro Água Verde. Telefone para contato: (41) 9829-6516 (telefone particular)

PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO RESPONSÁVEL PELO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO

Seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para que ele possa participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para que seu filho (a) participe do estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos para o seu filho, caso você autorize a participação. Você só deve autorizar a participação no estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

INTRODUÇÃO

O objetivo desta pesquisa será avaliar o estado nutricional e a densidade mineral óssea (queremos avaliar como está a saúde dos ossos) de crianças e adolescentes com fibrose cística, com ou sem *Pseudomonas* (uma bactéria que pode estar presente ou não no organismos de pessoas que tem fibrose cística) para podermos por meio disso encontrar maneiras de ajudar a melhorar a saúde de crianças e adolescentes que tem fibrose cística. Através deste tipo de pesquisa é possível encontrar o quanto antes alterações do estado nutricional e da formação dos ossos, e a partir dos resultados estudar maneiras de recuperar o estado nutricional e prevenir os prejuízos que a desmineralização óssea (quando a saúde dos ossos está prejudicada) traz ao desenvolvimento das crianças e adolescentes com fibrose cística. É através de

pesquisas clínicas que acontecem os avanços na medicina e a participação do seu filho (a) é muito importante.

PROPÓSITO DO ESTUDO

Fazer uma análise do estado nutricional, da composição corporal e da densidade mineral óssea de crianças e adolescentes com fibrose cística.

SELEÇÃO

Serão incluídas no estudo crianças e adolescente de 5 a 15 anos de idade, de ambos sexos (meninos e meninas) com diagnóstico de fibrose cística e que realizem acompanhamento no ambulatório de pneumologia pediátrica do hospital de clínicas da UFPR. Não poderão participar do estudo as crianças e adolescentes que tenham sido submetidas a transplante pulmonar, que já tenham tido fratura de coluna/fêmur ou que tenham diagnóstico de osteoporose ou osteopenia.

PROCEDIMENTOS

Caso seu filho participe da pesquisa, será necessário no dia agendado para a consulta médica também coletar algumas medidas para verificar o crescimento, desenvolvimento e nutrição do seu filho, como peso (medido em uma balança), comprimento (medido por uma espécie de régua, chamada antropômetro), circunferência do braço (medida através de uma fita métrica que não estica), prega cutânea tricipital (dobra da pele da parte de trás do braço, que é medida através de um instrumento utilizado para medir a gordura corporal, é uma leve apertada) e realizar exame físico nutricional (observação de alguns sinais do corpo que indicam sobre o estado nutricional). Será necessário inclusive responder sobre a história alimentar habitual (alimentos e bebidas e quantidades consumidas habitualmente importante para avaliar o quanto/como se está comendo e como está o estado nutricional). Seu filho será também submetido para fins de avaliação da composição corporal, ao exame de densitometria por dupla emissão de raios-X (DXA). Este equipamento produz radiação de baixa energia que passa através da mesa e do paciente, sem oferecer risco a saúde do pacientes segundo estudos publicados. Para assegurar, chapas de proteção de chumbo oxidado cobrem o tubo de raios-X, e reduzem os níveis de radiação ao redor da mesa do densitômetro. Este exame não representa nenhum risco para o paciente e pode ser realizado com segurança em crianças e adolescentes. Este é o único método que avalia diretamente todos os compartimentos corporais (massa óssea, massa muscular e água, massa gordurosa). É um método que não promoverá danos ao corpo do seu filho (corte ou ferimentos). O paciente deverá permanecer em decúbito dorsal e posição supina (deitado de barriga para cima com os braços esticados ao longo do corpo) no densitômetro de marca Lunar DPX 8.10 por aproximadamente 10 minutos, para que o exame seja realizado. Não é necessário estar em jejum ou fazer preparo prévios. Também será necessário coletar aproximadamente 10 a 20ml (uma a duas colheres de sopa) de sangue para análise de: hemograma (exame completo de sangue), VHS (serve para

ajudar a detectar alguma inflamação), parathormonio (PTH) (hormônio relacionado com a formação dos ossos e com o desenvolvimento/crescimento), cálcio (importante para os ossos), fósforo (importante para ajudar o cálcio a ficar nos ossos), fosfatase alcalina (ajuda a avaliar a formação dos ossos), creatinina plasmática (indica como está o funcionamento dos rins), osteocalcina (ajudar a avaliar se ossos estão se formando de maneira satisfatória), vitamina D (importante para a formação dos ossos), vitamina A (ajuda a avaliar o estado nutricional), vitamina E (ajuda a avaliar o estado nutricional), vitamina K (importante para a formação dos ossos) e zinco (importante para a formação dos ossos). Estes exames servem para podermos estudar como está o sangue é coletado através de punção venosa, utilizando seringa e agulhas descartáveis. É possível que seu filho (a) sinta desconforto no momento da coleta de sangue. Após a coleta de sangue pode ser que apareça um pequeno hematoma (mancha roxa) no local da punção. Manter o braço dobrado após a coleta de sangue ajuda a diminuir a possibilidade de aparição desta mancha. Para analisarmos como está a função pulmonar do seu filho (a) será necessário realizar o exame de espirometria, que consiste apenas em respirar fundo e assoprar um tubo, se necessário até 3 vezes. Este exame não oferece nenhum tipo de risco à saúde do seu filho (a).

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:

Sua decisão em autorizar a participação do seu filho (a) neste estudo é voluntária. Você pode decidir não autorizar a participação no estudo. Uma vez que você decidiu autorizar a participação do seu filho no estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não perderá qualquer benefício ao qual você tem direito no hospital.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irá coletar informações sobre seu filho (a). Em todos esses registros um código substituirá o nome do paciente. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em futuras publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância. Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe (Ana Manuela Ordoñez, telefone (41) 9829-

6516). Se você tiver dúvidas sobre os direitos do seu filho (a) como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO RESPONSÁVEL:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar a participação do meu (minha) filho (a), e que eu posso interromper a participação do meu (minha) filho (a) a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito. Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas. Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

NOME DO PACIENTE ASSINATURA DATA

NOME DO RESPONSÁVEL ASSINATURA DATA

NOME DO RESPONSÁVEL ASSINATURA DATA
(Se menor os responsáveis ou incapacitado)

NOME DO INVESTIGADOR ASSINATURA DATA
(Pessoa que aplicou o TCLE)

ANEXO

ANEXO 1 – APROVAÇÃO COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA.....	86
---	----

ANEXO 1 APROVAÇÃO COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA



Curitiba, 17 de agosto de 2012.

Ilmo (a) Sr. (a)
Nelson Augusto Rosário Filho
Hospital de Clínicas da UFPR
Curitiba - PR

Prezado Pesquisador:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado: "RELAÇÃO ENTRE ESTADO NUTRICIONAL, COMPOSIÇÃO CORPORAL E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA", foi analisado com pendência pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 31 de maio de 2011. Após, analisada a pendência encaminhada pela pesquisadora, este CEP/HC considera o projeto aprovado em 17 de agosto de 2012.

O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e complementares, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0115.0.208.000-11
Registro CEP: 2506.113/2011-05

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: fevereiro de 2013.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Renato Tambara Filho'.

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

PRODUÇÃO ACADÊMICA – ARTIGO CIENTÍFICO

Folha de rosto

Título: Impacto da FC na densidade mineral óssea de crianças e adolescentes

Título curto: Densidade Mineral Óssea em Fibrose Cística

Autores:

Ana M Ordoñez¹

Antonio C Riedi²

Maria R Vilela³

Victoria Z C Borba⁴

Nelson Augusto Rosário Filho⁵

1 – Aluna de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente UFPR

anamanuela.ordonez@gmail.com

<http://lattes.cnpq.br/7953753896665014>

2 - Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Federal do Paraná, Brasil(2006) Professor da Universidade Federal do Paraná, Brasil.

pneumoriedi@yahoo.com.br

<http://lattes.cnpq.br/3460836490821851>

3 - Doutorado em Human Nutrition pela McGill University, Canadá(2006) Professora Adjunta do Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Paraná, Brasil

regina.vilela@mail.mcgill.ca

<http://lattes.cnpq.br/6714696191067380>

4 - Doutorado em Medicina (Endocrinologia Clínica) pela Universidade Federal de São Paulo, Brasil(2001) Professor Assistente da Universidade Federal do Paraná, Brasil

vczborba@gmail.com

<http://lattes.cnpq.br/8634542669855258>

5 - Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente pela Universidade Estadual de Campinas, Brasil(1994) Professor titular da Universidade Federal do Paraná, Brasil

nelson.rosario@ufpr.br

<http://lattes.cnpq.br/9586520484706376>

Conflito de interesses: nada a declarar

Instituição: Universidade Federal do Paraná – Brasil

Contato pré publicação e Correspondência: Ana Manuela Ordoñez. Rua Guilherme Pugsley, 1959, apto 42, bloco K. Água Verde – Curitiba, Brasil. CEP 80620-000. Telefone 55 41 3205-7731. Endereço eletrônico: anamanuela.ordonez@gmail.com

Contagem total de palavras: 2350

Contagem de palavras do resumo: 263

Número de tabela e figuras: 03

Resumo

Introdução: O avanço do conhecimento sobre a Fibrose Cística nas últimas décadas resultou em aumento considerável no tempo de sobrevivência. Decorrente disso, surgiram novas complicações relacionadas à doença, dentre elas, a doença mineral óssea, relacionada com o estado nutricional, função pulmonar e deficiência de vitamina D. **Objetivo:** mensurar a densidade mineral óssea em crianças e adolescentes com fibrose cística e analisar os fatores que a influenciam. **Método:** Trata-se de um estudo transversal não comparado, no qual foram avaliadas 42 crianças e adolescentes com idade entre 5 a 15 anos. Todos foram avaliados por história clínica, antropometria, ingestão alimentar habitual de 3 dias, vitamina D sérica, densidade mineral óssea e composição corporal. **Resultados:** a mediana de idade foi de 9 anos. A média da proporção do consumo energético foi de 134% do gasto energético total estimado. Segundo o índice de massa corporal 74,0% foram eutróficos. A densidade mineral óssea ficou dentro do esperado em 97,0% dos avaliados, no entanto 43,0% tiveram Z-score entre 0 e -2DP. Os níveis séricos de vitamina D foram baixos em 64,0%. Tiveram piores resultados de densidade mineral óssea colonizados por *P. aeruginosa* ($p = 0,02$), com maior tempo de doença ($p < 0,05$), menores valores de IMC ($p < 0,004$), AMB ($p < 0,001$) e Z-score da massa magra corrigida para a idade ($p < 0,01$) e altura ($p = 0,03$). **Conclusão:** os resultados da densidade mineral óssea estiveram dentro do esperado para a idade, no entanto, uma parcela importante tem risco para ganho de massa óssea e exige acompanhamento regular. Colonização por *P. aeruginosa*, tempo de doença, menores valores IMC/I e massa magra tiveram impacto negativo sobre a DMO.

Palavras chave: Fibrose cística, densidade mineral óssea, vitamina D.

Abstract

Introduction: With the advance of knowledge about cystic fibrosis in the last decades, there was a considerable increase in the survival of these patients. Despite this, there are new complications related to CF, including bone mineral disease, which is related to nutritional status, lung function and vitamin D deficiency. **Aim:** to evaluate bone mineral density (BMD) in children and adolescents with CF. **Methods:** this is an observational cross-sectional study, not compared. Forty-two children and adolescents aged 5 to 15 years were evaluated. All subjects were evaluated for clinical history, anthropometry, usual 3-day food intake, biochemical tests, bone mineral density and body composition. **Results:** the median age was 9 years. The mean proportion of energy intake was 134% of the estimated total energy expenditure. According to the body mass index (BMI) 74.0% were well nourished. BMD was normal for 97.0%; however, 43.0% had Z-score results between zero and -2SD for BMD. Serum levels of vitamin D were lower than recommended in 64.0%. BMD had lower results for those colonized by *P. aeruginosa* ($P = 0.02$), with longer time of disease ($p < 0.05$), lower BMI ($p < 0.004$), arm muscle area ($p < 0.001$), Z-score of lean mass corrected for age ($p < 0.01$), and Z-score of lean mass corrected for height ($p = 0.03$). **Conclusion:** BMD results were in line with expected range for age, however, a significant number has BMD results that require regular monitoring of bone mass gain. Colonization by *P. aeruginosa*, disease duration, lower values of BMI and lean mass had a negative impact on BMD. Serum vitamin D levels were not related to food intake, sunlight exposure and BMD.

Key words: Cystic fibrosis, bone mineral density, vitamin D.

INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística é uma doença hereditária ocasionada por uma mutação genética causadora da disfunção da proteína CFTR, comprometendo o funcionamento do canal de cloro na superfície das células epiteliais e prejudicando o transporte de íons, com consequente espessamento das secreções.^{1,2} A doença, mais prevalente entre caucasianos é caracterizada por infecções respiratórias recorrentes, perda progressiva da função pulmonar, insuficiência pancreática e agravos do estado nutricional (EN). A manutenção do EN nestes pacientes está associada à melhor função pulmonar, condição clínica geral e prognóstico da doença. O declínio do EN tem efeito negativo na morbidade e sobrevivência dessa população.^{3,4,5}

O avanço nas pesquisas sobre a doença refletiu no aumento da sobrevida e então outras complicações ganharam destaque, entre elas a doença mineral óssea.

O ganho de massa óssea é intenso durante as fases da infância e adolescência, estando diretamente relacionado com a densidade mineral óssea dos indivíduos na vida adulta. A densidade mineral óssea tem relação com a evolução da doença devido ao risco de fraturas que podem prejudicar o padrão respiratório, um ponto crítico da fibrose cística. Deste modo, é cada vez mais discutida a importância da saúde óssea nessa população. A etiologia da doença mineral óssea relacionada à fibrose cística é multifatorial, incluindo deficiência de vitamina D, atividade física reduzida, inflamação crônica, hipogonadismo e tratamento com corticosteróides.^{6,7,8,9} O objetivo deste trabalho foi avaliar a densidade mineral óssea em uma população pediátrica com fibrose cística e os fatores que a influenciam.

MATERIAL E MÉTODO

Delineamento do estudo

Este foi um estudo transversal não comparado, realizado em um hospital terciário que conta com serviço de referência no tratamento da FC. A coleta de dados foi realizada no entre outubro de 2012 e março de 2013. O serviço atende 134 crianças e adolescentes, 68 deles com idade entre 5 e 15 anos. Foram excluídos aqueles fora dessa faixa etária, com indicação ou transplante pulmonar, diagnóstico anterior de doença mineral óssea, fraturas que impedissem a realização do exame de densitometria óssea e que não puderam ser contatados via telefone. Foram 42 participantes cujos pais ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O diagnóstico da FC foi feito com base na presença de um ou mais

sintomas clínicos, pesquisa de mutação genética e confirmado por teste do suor. As informações foram coletadas no momento da avaliação do paciente e por consulta à prontuário. A data do diagnóstico foi retirada do prontuário. Foram avaliados aspectos clínicos, ingestão alimentar, medidas antropométricas, nível sérico de vitamina D, densidade mineral óssea e composição corporal.

Colonização bacteriana

A colonização por *Pseudomonas aeruginosa* foi verificada por meio da cultura do escarro induzido ou swab de faringe e classificada de acordo com os critérios de Lee¹⁰ e Souza.¹¹

Uso de enzimas e exposição à luz solar

A suficiência pancreática foi avaliada pelo uso ou não de enzimas pancreáticas. A exposição à luz solar foi classificada de acordo com os critérios propostos por Maeda.¹²

Medidas antropométricas

As medidas de peso e altura foram avaliadas de acordo com método bem estabelecido.¹³ O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela fórmula de Quetelet, na qual o peso (kg) é dividido pelo quadrado da estatura (m), classificado de acordo com a idade (IMC/I) utilizando-se as curvas de crescimento da WHO.¹⁴ Foi utilizado o programa WHO AntroPlus® para cálculo do Z-score do IMC/I. As medidas de circunferência do braço e dobra cutânea tricipital¹⁵ foram utilizadas para o cálculo da área muscular do braço (AMB).¹⁶

Avaliação da ingestão alimentar

A ingestão alimentar foi avaliada por recordatório alimentar de 24 horas, aplicado em triplicata. O cálculo dos nutrientes ingeridos foi feito com utilização do programa Avanutri®. A análise estatística utilizou as médias aritméticas da ingestão alimentar (calorias, carboidratos, proteínas, lipídios, cálcio e vitamina D). Os valores obtidos foram comparados com as recomendações do Instituto Americano de Medicina (IOM)¹⁷ e com os valores de referência da EAR (Estimated average requirement).¹⁸ A proporção entre ingestão calórica e necessidade energética foi calculada utilizando-se o valor do gasto energético total (GET) obtido com base no gasto energético basal verificado por calorimetria indireta.

Vitamina D

Para análise dos níveis séricos de vitamina D as amostras de sangue foram coletadas em jejum pela manhã e os resultados classificados de acordo com os critérios de Holick.¹⁹

Densidade Mineral Óssea (DMO) e Composição Corporal

A DMO e a composição corporal foram avaliadas por absorciometria por dupla emissão de raios-x (DXA), método considerado padrão ouro, em aparelho modelo Lunar Prodigy Advance DPX. Em crianças e adolescentes os dados de DMO devem ser relatados utilizando-se Z-score (o ponto de corte de normalidade é -2DP)²⁰ e mensurados na coluna lombar (CL) L1-L4 e corpo total (CT), excluía a DMO da cabeça. A DMO da CL é obtida pela média aritmética da densidade das vértebras L1 a L4^{4,20} e com o intuito de diminuir o efeito do tamanho do osso na DMO,⁴ é feita uma correção, que resulta na DMO aparente (DMOA).^{21,22} Para o avaliação da massa magra foi calculado o Z-score corrigido de acordo com a altura e idade, com base no proposto pelo NHANES, tendo como ponte de corte de anormalidade o valor -2DP.²³

Análise estatística

Foram utilizados os programas IBM SPSS® versão 21 e o programa Statistica®. Dados com distribuição normal foram analisados por meio de testes estatísticos paramétricos e representados por média±DP, dados de distribuição assimétrica foram analisados por meio de testes não paramétricos e representados por mediana, valor mínimo e máximo. Para verificar a diferença entre três grupos foi utilizado o teste ANOVA (distribuição normal) com teste post-hoc de Tukey e o teste de Kruskal-Wallis (distribuição assimétrica). Análises de correlação foram feitas utilizando o teste de correlação de Pearson (dados de distribuição normal) e Spearman (dados de distribuição assimétrica). A associação entre variáveis qualitativas foi verificada pelo teste Qui-Quadrado de Pearson. Para estudo de comportamento associativo, quando a variável independente teve distribuição categórica, foi utilizado modelo de regressão logística univariada. Os testes foram calculados com poder de confiança de 95% e os resultados considerados estatisticamente significativos quando o valor de p foi inferior a 0.05 ($p < 0.05$).

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 42 participantes com mediana de idade de 9 anos (5.4 – 15). O tempo médio de doença foi de $8,3 \pm 2,3$ anos. A mutação genética ($n=25$) mais encontrada foi a DF508 (66.5%), com 41.6% em homozigose e 25% em heterozigose.

A maioria foram caucasianos, com diagnóstico precoce da doença, insuficiência pancreática e alta exposição diária à luz solar. Entre os colonizados por *P. aeruginosa*, a maioria teve colonização intermitente (Tabela 1).

A avaliação pelo índice de Tanner (n=17) detectou grau 1 de maturação sexual em 29.4% e grau 3 em 23.5%. Houve correlação entre idade e maturação sexual ($r=0.833$, $p=0.00$).

Tabela 1. Aspectos clínicos e demográficos dos indivíduos avaliados neste estudo.

Gênero	n (%)
Masculino	26 (61,9)
Feminino	16 (38,1)
Etnia	
Caucasiana	38 (90,5)
Negra	04 (9,5)
Idade ao diagnóstico	
≤ 1 ano de idade	34 (81,0)
> 1 ano de idade	08 (19,0)
Colonização por <i>P. aeruginosa</i>	
Livre de colonização	23 (54,8)
Colonização intermitente	13 (30,9)
Colonização crônica	06 (14,3)
Uso de enzimas pancreáticas	
Sim	34 (81,0)
Não	08 (19,0)
Atividade Física	
Nunca	04 (9,5)
1x por semana	03 (7,2)
2x por semana	08 (19,0)
3x ou mais por semana	27 (64,3)
Exposição solar/dia	
Baixa exposição	06 (14,3)
Média exposição	08 (19,0)
Alta exposição	28 (66,7)

Ingestão Alimentar

A média da ingestão calórica foi de 134% do gasto energético total e o uso de suplemento nutricional foi relatado por 81,0%. O consumo de cálcio e vitamina D foi considerado adequado para 40,5% (n=17) e 52,4% (n=22), respectivamente, e não apresentaram correlação com a DMO.

Vitamina D

A média da vitamina D sérica foi de 28.27 ± 7.90 ng/mL. Os níveis de vitamina D foram insuficientes para 50.0%, deficientes para 14.3% e não apresentaram associação com as demais variáveis estudadas.

Antropometria e Composição Corporal

O Z-score médio do IMC/I foi $-0,05 \pm 1,37$ e os valores obtidos considerados adequados para 74,0%, com excesso de peso 19,0% e baixo peso 7,0%. A colonização crônica ou intermitente por *P. aeruginosa* não teve associação com o IMC. A medida da AMB teve forte correlação com a massa magra corporal ($r=0.76$, $p=0.00$) e detectou diminuição da massa magra em 41% (17% com perda grave e 24% com perda leve a moderada). O valor médio do Z-score da massa magra corrigida para a idade foi de $-1,41 \pm 1,24$ DP e $1,17 \pm 1,04$ DP quando a correção se deu pela altura.

Densidade Mineral Óssea

Houve correlação entre idade e DMO da coluna lombar e corpo total ($R=0.49$ e 0.51 respectivamente, $p=0.001$). As médias do Z-score da DMO estiveram dentro do esperado para a idade (Tabela 2). A maioria apresentou valores de Z-score acima de -2DP para DMO da coluna lombar (95.2%) e corpo total (97.6%). Dois avaliados (4.8%) apresentaram Z-score abaixo de -2DP para coluna lombar, sendo que um apresentou baixa DMO nos dois sítios. Os valores de Z-score da DMO da coluna lombar e corpo total foram maiores que zero para 40.5% e 54.8%, entre 0 e -1DP para 40.5% e 38%, entre -1 e -2DP para 14.2% e 4.8%, respectivamente. O tempo de doença apresentou correlação negativa com a DMO da coluna lombar ($r=-0.37$, $p<0.05$) e corpo total ($r=-0.36$, $p<0.05$).

Tabela 2. Medidas da densidade mineral óssea dos pacientes avaliados.

Medidas da massa óssea	Média \pm DP
DMO Coluna Lombar (g/cm^2)	$0,744 \pm 0,148$
DMOA Coluna Lombar (g/cm^3)	$0,132 \pm 0,019$
DMO Corpo Total (g/cm^2)	$0,904 \pm 0,087$
Z-Score DMO Coluna Lombar	$-0,18 \pm 1,22$
Z-Score DMO Corpo Total	$0,25$ (-2,50 a 4,60)

As médias da DMOA da coluna lombar e Z-score da DMO da coluna lombar, foram menores no grupo de colonizados crônicos em relação ao grupo livre de colonização por *P. aeruginosa* ($p=0.04$ e 0.02 respectivamente) (Tabela 3).

Tabela 3. Medidas de DMO nos diferentes grupos, de acordo com o tipo de colonização por *P. aeruginosa*.

Medidas da massa óssea	Livre de Colonização	Colonização Intermitente	Colonização Crônica
DMO CL (g/cm ²)	0,764±0,157	0,745±0,118	0,668±0,144
DMOA CL (g/cm ³)*	0,136±0,021	0,131±0,014	0,116±0,016
DMO CT (g/cm ²)	0,915±0,096	0,901±0,055	0,868±0,099
Z-score DMO CL**	0,08±1,20	-0,06±0,70	-1,42±1,50
Z-score DMO CT	0,30 (-1,50 a 4,60)	0,50 (-1,10 a 2,20)	-0,70 (-2,60 a 0,60)

* ANOVA p=0.05 e teste de Tukey com diferença estatística entre grupo livre de colonização e colonização crônica (p=0.04). ** ANOVA p=0.02 e teste de Tukey com diferença estatística entre grupo livre de colonização e colonização crônica (p=0.02). DMO= densidade mineral óssea. DMOA = densidade mineral óssea aparente. CL = coluna lombar. CT = corpo total.

A colonização crônica ou intermitente por *P. aeruginosa* e a desnutrição detectada pela AMB estiveram associadas com menor DMO de coluna lombar (p=0.04 e p<0.001, respectivamente). O IMC teve correlação com a DMO da coluna lombar (R=0.58, p<0.001) e corpo total (r= 0.58, p<0.004). A massa magra corrigida de acordo com a idade apresentou correlação com a DMOA (r=0.55, p=0.00), DMO da coluna lombar (r=0.71, p=0.00) e corpo total (r=0.61, p=0.00). A massa magra corrigida para a altura apresentou correlação com a DMO de coluna lombar (r=0.35, p=0.03).

Discussão

Indivíduos com bom estado nutricional e DMO dentro do esperado foram maioria, no entanto, apenas metade tiveram valores de Z-score da DMO superior a zero. Existem resultados semelhantes na literatura.^{6,24,25,26} Valores de Z-score da DMO entre zero e -2DP indicam necessidade de acompanhamento regular do ganho de massa óssea^{4,27} e foram apresentados por um número importante dos avaliados. O tempo de doença esteve correlacionado com a DMO, sugerindo que em indivíduos com FC, mesmo que eutróficos, existe a necessidade do acompanhamento regular do ganho de massa óssea devido a presença de componentes primários da doença.²⁸ No presente estudo, menores valores de IMC estiveram associados com menor DMO, achado já relatado na literatura.^{5,24,26,28,29} Baixa DMO para a idade foi encontrada em dois avaliados e nos dois casos o IMC foi de baixo peso. A relação negativa da desnutrição com a DMO e evolução da doença já é conhecida e a manutenção do estado nutricional é um objetivo do tratamento.

O IMC pode ser indicador da adequação energética e proteica da ingestão alimentar¹⁷ que neste superou o gasto energético estimado. Historicamente, os pacientes com FC são estimulados a consumir dietas hipercalóricas.^{25,28,29} Em contrapartida, foi

encontrado número importante de avaliados com sobrepeso e obesidade. A fase de transição nutricional (consumo energético superior a demanda do organismo, causado por mudanças no padrão comportamental e alimentar) na qual a desnutrição na população geral vem cedendo lugar para o excesso de peso e suas complicações^{30,31} pode explicar esse resultado. Esse quadro, aliado ao aumento da sobrevida, pode determinar que esta população venha a sofrer o impacto das doenças crônicas não transmissíveis.

A eutrofia determinada pelo IMC na maioria dos pacientes, também pode ser apontada como resultado da adequação da reposição enzimática, necessária para quase a totalidade dos avaliados neste estudo.^{5,6,24,25,26,32}

Os participantes deste estudo são fisicamente ativos. A atividade física é associada ao aumento da força muscular, qualidade de vida e maior sobrevida.^{33,34,35} A desnutrição pela AMB e menores valores de massa magra corporal estiveram associados à menores valores de DMO. Outros estudos reforçam a relação entre massa magra corporal e DMO.^{5,26} A depleção de massa muscular, neste estudo presente em quase metade dos avaliados, pode ser reflexo da presença de inflamação e estado catabólico crônicos²⁵ sendo associada ao aumento da morbimortalidade. Na FC, a depleção muscular está associada à piora da função pulmonar, fraqueza da musculatura auxiliar respiratória, aumento da atividade do sistema inflamatório e diminuição da DMO.⁵

Mesmo com adequada ingestão alimentar e exposição diária à luz solar, o nível sérico de vitamina D esteve abaixo do recomendado na maioria dos avaliados. A hipovitaminose D na população pediátrica e adulta com FC está relatada na literatura.^{4,28,36} Não houve associação entre níveis de vitamina D e as demais variáveis estudadas, resultados repetidos por outros relatos.^{7,36}

Estudos têm sugerido que em fibrocísticos a absorção de vitamina D é diminuída, mesmo na presença de enzimas, assim como a conversão na sua forma ativa, sugerindo a existência de mecanismos primários da doença.³⁶ Também é estudada a relação da disbiose intestinal nesses pacientes com os níveis de vitamina D.^{37,38,39} Isto explicaria porque nesta população, a hipovitaminose D é frequente, mesmo com adequada exposição à luz solar, ingestão alimentar, reposição de vitaminas lipossolúveis e enzimas. A exposição solar segura e ingestão alimentar equilibrada não devem ser desencorajadas.^{12,19}

Com impacto negativo na função pulmonar e prognóstico da doença, *P. aeruginosa* foi detectada em quase metade dos avaliados.^{24,25,28,32} Apesar de não ter apresentado relação com o IMC, indivíduos colonizados crônicos apresentaram médias de DMO significativamente menores em relação aos livres de colonização.²⁸

A preservação do estado nutricional e o controle dos quadros de infecção são fatores importantes para o desenvolvimento e manutenção da DMO em pacientes com FC^{6,25,26} e vão de encontro aos achados deste estudo, que também apontam para o possível impacto primário da doença na DMO,²⁴ o que coloca essa população em risco para desmineralização óssea e comprometimento da massa magra corporal. Em conjunto, estes achados indicam que o acompanhamento do estado nutricional e ganho de massa óssea deve fazer parte da rotina do tratamento nesta população. O impacto da FC na saúde óssea na população pediátrica com FC é uma discussão recente e a variedade de resultados encontrados justifica a realização de mais estudos.^{6,24}

Conclusão

A densidade mineral óssea esteve dentro dos limites de normalidade para a maioria dos avaliados, no entanto, uma parte importante apresenta risco para desmineralização óssea. Os dados deste estudo demonstram o impacto do IMC, da massa magra, da presença de *P. aeruginosa* e tempo de doença na densidade mineral óssea de crianças e adolescentes com FC. Os níveis de vitamina D não apresentaram relação com a densidade mineral óssea. Entre crianças e adolescentes com FC, o acompanhamento do ganho de massa óssea deve fazer parte da rotina do tratamento.

Referências

1. Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science*. 1985; 230: 1054-7.
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989; 8: 1066-73.
3. Farias L, Rosário-Filho NA, Kovalhuk L, Miasaki N, Chaves SM, Recco RAC, et al. Aspectos Clínicos da Fibrose Cística. Experiência no Hospital de Clínicas da UFPR, 1980 – 1986. *Pediatria*. 1997;19:241-48.
4. Haworth CS. Impact of cystic fibrosis on bone health. *Curr Op Pulm Med*. 2010;16: 616–22.
5. Engelen MPKJ, Schroder R, Van der Hoorn K, Deutz NEP, Com G. Use of body mass index percentile to identify fat-free mass depletion in children with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2012;31: 927-33.

6. Donadio MVF, Souza GC, Tiecher G, Heinzmann-Filho JP, Paim TF, Hommerding PX, et al. Bone mineral density, pulmonary function, chronological age, and age at diagnosis in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2013;89:151-57.
7. Brodlić M, Orchard WA, Reeks GA, Pattman S, McCabe H, O'Brien CJ, et al. Vitamin D in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2012;97:982–84.
8. Doring G, Conway SP. Osteoporosis in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2008;84:1-3.
9. Torres-Mejía G, Guzmán PR, Téllez-Rojo MM, Lazcano-Ponce E. Peak bone mass and bone mineral density correlates for 9 to 24 year-old Mexican women, using corrected BMD. *Salud pública Méx*. 2009;51: s84-s92.
10. Souza HPHM. O diagnóstico sorológico pode detectar a colonização por *Pseudomonas aeruginosa* mais rápido do que as culturas em crianças com fibrose cística? Um estudo de coorte prospectivo. *RBAC*. 2012;44:70-6.
11. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003;2:29-34.
12. Maeda SS, Kunii IS, Hayashi L, Lazaretti-Castro M.. The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40: 1653-59.
13. Ministério da Saúde. Brasil. Vigilância alimentar e nutricional - Sisvan: orientações básicas para a coleta, processamento, análise de dados e informação em serviços de saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
14. World Health Organization. Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85.
15. Frisancho, AR. Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1974;27:1052-58.
16. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr*. 1981;34:2540-45.
17. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). National Academy of Sciences. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. 2005.
18. INSTITUTE OF MEDICINE, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes. Applications in dietary planning. Washington DC: National Academy Press, 2003.
19. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
20. Sociedade Brasileira de Densitometria Óssea. Consenso Densitometria Óssea SBDens 2008. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2009;53/1.
21. Cvijetic S, Korsic M. Apparent bone mineral density estimated from DXA in healthy men and women. *Osteoporos Int*. 2004;15:295-00.
22. Santiago RA, Silva CA, Caparbo VF, Sallum AM, Pereira RM, et al. Bone mineral apparent density in juvenile dermatomyositis: the role of lean body mass and glucocorticoid use. *Scand J of Rheumatol*. 2008;37:40-7.
23. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual Energy X-Ray Absorptiometry Body Composition Reference Values from NHANES. *PLoS One*. 2009;4: e7038. 2009.
24. Reix P, Bellon G, Braillon P. Bone mineral and body composition alterations in paediatric cystic fibrosis patients. *Pediatr Radiol*. 2010;40:301–8.
25. Simon MIS, Drehmer M, Menna-Barreto SS. Associação entre o estado nutricional e a ingestão dietética em pacientes com fibrose cística. *J Bras Pneumol*. 2009;35:966-72.
26. Lucidi V, Bizzarri C, Alghisi F, Bella S, Russo B, Ubertini G, et al. Bone and body composition analyzed by Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) in clinical and

nutritional evaluation of young patients with Cystic Fibrosis: a cross-sectional study. *BMC Pediatrics* 2009;9:61.

27. Cystic Fibrosis Trust Bone Mineralisation Working Group. Bone mineralisation in Cystic Fibrosis. 1st Edition. London. Cystic Fibrosis Trust, February 2007.

28. Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Ruiz JC, Vrielynck S, Heuillon B, Azhar I, *et al*. Low Bone Mineral Density in Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:951–57.

29. Buntain HM, Greer RM, Schluter PJ, Wong JCH, Batch JA, Potter JM, *et al*. Bone mineral density in Australian children, adolescents and adults with cystic fibrosis: a controlled cross sectional study. *Thorax*. 2004;59:149-55.

30. Matijasevich A, Santos IS, Menezes AMB, Barros AJD, Gigante DP, Horta BL, *et al*. Trends in socioeconomic inequalities in anthropometric status in a population undergoing the nutritional transition: data from 1982, 1993 and 2004 pelotas birth cohort studies. *BMC Public Health*. 2012;12:511.

31. Kac G, Velásquez-Meléndez G. A transição nutricional e a epidemiologia da obesidade na América Latina. *Cad Saúde Pública*. 2003;19:s4-5.

32. Douros K, Loukou I, Nicolaidou P, Tzonou A, Doudounakis S. Bone mass density and associated factors in cystic fibrosis patients of young age. *J Paediatr Child Health*. 2008;44: 681-85.

33. Wilkes DL, Schneiderman JE, Nguyen T, Heale L, Moola F, Rajten F, *et al*. Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2009;10: 105–9.

34. Dassios T, Katelari A, Doudounakis S, Dimitriou G. Aerobic exercise and respiratory muscle strength in patients with cystic fibrosis. *Respir Med*. 2013;107: 684-90.

35. Paranjape SM, Barnes LA, Carson KA, Von-Berg K, Loosen H, Mogayzel Jr PJ. Exercise improves lung function and habitual activity in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2012;11:18–23.

36. Khazai NB, Judd SE, Jeng L, Wolfenden LL, Stecenko A, Zieglerand TR, *et al*. Treatment and Prevention of Vitamin D Insufficiency in Cystic Fibrosis Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94: 2037–43.

37. Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedón JC, *et al*. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 127: 1087-94.

38. Mailhot G. Vitamin D bioavailability in cystic fibrosis: a cause for concern? *Nutr Rev*. 2012; 70: 280-93.

39. Buccigrossi V, Nicastro E, Guarino A. Functions of intestinal microflora in children. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013; 29: 31-8.